

**Wertigkeit kolposkopisch definierter Muster und Zeichen  
in Frühformen invasiver Karzinome der Zervix uteri**

Dissertation  
zur Erlangung des Akademischen Grades  
doctor medicinae

vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät  
der Friedrich-Schiller-Universität Jena  
von

Markus Wagner

geboren am 05.11.1971 in Gera

Jena 2008

In Dankbarkeit meiner Familie und Freundin gewidmet.

<b>Inhaltsverzeichnis</b>	<b>Seite</b>
<b>I. Einleitung</b>	
1. Früherkennungsuntersuchungen bei Zervixkarzinom	6
<b>II. Material und Methode</b>	
1. Untersuchungsansatz und Studiengrundlage	10
2. Patientenkollektiv	10
3. Erstellung des Untersuchungsmaterials	11
4. Kolpophotographische Dokumentation	11
5. Kolposkopisches Grading	12
6. Bewertung der Biopsien	13
7. HPV- Nachweisverfahren	15
8. Statistik	16
<b>III. DARSTELLUNG DER ERGEBNISSE</b>	
<b>1. Altersstruktur</b>	17
<b>2. Kolposkopie</b>	
2.1 Spezielle kolposkopische Befunde der atypischen Transformationszone	17
2.2 Die spezifischen Zeichen – „Rag Sign“, „Ridge Sign“ und „Inner Border“	19
2.2.1 Prävalenz des „Rag Sign“ als neues spezifisches Zeichen	19
2.2.2 Prävalenz des „Ridge Sign“	20
2.2.3 Prävalenz des „Inner Border“	21
<b>3. Histologie</b>	
3.1 Dignität der einzelnen Dysplasiegrade	22
3.2 Korrelation der kolposkopischen Diagnosen mit der Histologie	22
3.3 Die spezifischen Zeichen als Charakteristikum für schwergradige Dysplasien	24

3.3.1 „Rag Sign“	24
3.3.2 „Ridge Sign“	25
3.3.3 „Inner Border“	26
3.3.4 Gesamtbetrachtung der Einzelphänomene	27
3.3.5 Gesamtbetrachtung der spezifischen Phänomene	28

#### **4. Wertigkeit der spezifischen Zeichen im Vergleich mit den konventionellen Zeichen der atypischen Transformationszone**

4.1. „Rag Sign“ - Essigweißes Epithel, Jodanfärbung, Mosaik, Punktierung, Leukoplakie, atypische Gefäße	33
4.2. „Ridge Sign“ - Essigweißes Epithel, Jodanfärbung, Mosaik, Punktierung, Leukoplakie, atypische Gefäße	33
4.3. „Inner Border“ - Essigweißes Epithel, Jodanfärbung, Mosaik, Punktierung, Leukoplakie, atypische Gefäße	34

#### **5. Gesamtbetrachtung der spezifischen Zeichen und der Zeichen der atypischen Transformationszone bei CIN II/III Läsionen**

5.1. „Rag Sign“ und die Zeichen der atypischen Transformationszone bei CIN II/III Läsionen	34
5.2. „Ridge Sign“ und die Zeichen der atypischen Transformationszone bei CIN II/III Läsionen	36
5.3. „Inner Border“ und die Zeichen der atypischen Transformationszone bei CIN II/III Läsionen	37

#### **6. Korrelation der Phänomene mit dem Patientenalter**

6.1. Allgemeine Altersverteilung in den histomorphologischen Befunden	39
6.1.1 „Rag sign“ – Patientenalter	40
6.1.2 „Ridge Sign“- Altersverteilung	40
6.1.3 „Inner Border“ – Altersverteilung	41

#### **7. Der Nachweis von Humanen Papillomviren**

7.1. Die morphologischen Phänomene und die HPV – Ergebnisse	42
7.1.1 „Rag Sign“ und der Nachweis von Humanen Papillomviren	42

7.1.2 „Ridge Sign“ und der Nachweis von Humanen Papillomviren	44
7.1.3 „Inner Border“ und der Nachweis von Humanen Papillomviren	45
<b>8. Kolposkopiebefunde ausgewählter Patientinnen mit den spezifischen Merkmalen</b>	
8.1. Kolpophotogramme und „Rag Sign“	47
8.2. Kolpophotogramme und „Ridge Sign“	48
8.3. Kolpophotogramme und „Inner Border“	49
8.4. Kolpophotogramme mit mehreren spezifischen Merkmalen	50
<b>9. Histologische Befunde ausgewählter Patientinnen</b>	51
<b>IV. Diskussion</b>	
1. Früherkennungsuntersuchungen – die Kolposkopie als Screeningmethode	52
2. Neoplasie-Index der kolposkopischen Befunde	54
3. Bedeutung der spezifischen Zeichen in der Kolposkopie	55
4. Die spezifischen Zeichen und die Altersverteilung	57
5. Die spezifischen Zeichen und HPV	59
6. Morphologische Veränderungen bei Vorkommen der spezifischen Zeichen	60
<b>V. Zusammenfassung</b>	63
<b>VI. Literaturverzeichnis</b>	66
<b>Anhang</b>	81

# **I. Einleitung**

## **1. Früherkennungsuntersuchungen bei Zervixkarzinom**

Das Zervixkarzinom ist ein bösartiger Tumor im Bereich des Gebärmutterhalses und tritt in 85% bis 90% der Fälle als Plattenepithelkarzinom und in 10% bis 15% als Adenokarzinom auf. Zervixkarzinome sind weltweit die zweithäufigste Krebsform bei Frauen. In Deutschland war das Zervixkarzinom mit 3,2% aller Krebsneuerkrankungen 2002 die zehnthäufigste Krebsform. Es starben 1.800 Frauen 2002 am Zervixkarzinom in Deutschland, was einer Mortalitätsrate von vier Frauen auf 100.000 entspricht (Robert Koch-Institut, 2006).

Die Entstehung des Zervixkarzinoms erfolgt meist im Verlauf mehrerer Jahre über verschiedene Vorstufen. Diese Vorstufen umfassen die Dysplasie bis zum Carcinoma in situ (Mestwerdt 1980). Das Ziel der etablierten gynäkologischen Vorsorgeuntersuchungen besteht darin, nicht nur Frühstadien des Zervixkarzinoms zu entdecken, sondern vor allem die Vorstadien und deren weitere Entwicklung zu verhindern. Das heutige Screeningprogramm zur Früherkennung des Zervixkarzinoms basiert noch auf einer zytologischen Untersuchung des Zellabstriches aus dem Gebärmutterhalskanal und dem Muttermund. Die Einführung des zytologischen Krebsvorsorgeprogrammes in Deutschland und anderen Ländern hat bis Mitte der 80iger Jahre zu einer deutlichen Reduktion der Inzidenz des Zervixkarzinoms beigetragen. Leider konnte seitdem keine weitere Senkung der Inzidenz erreicht werden.

Zahlreiche Autoren haben in den vergangenen Jahren die Qualität der konventionellen zytologischen Untersuchung in Frage gestellt. Schwierig war vor allem die hohe Rate falsch-negativer Diagnosen. In einer publizierten Studie wurden für die Spezifität der zytologischen Untersuchung mit 86% bis 100% zwar akzeptable Werte gefunden, die Sensitivität lag hingegen mit 30% bis 87% teilweise sehr niedrig (Tamiolakis et al., 2005). Die Qualität der zytologischen Untersuchung ist abhängig von der Entnahme der Untersuchungsproben sowie deren Verarbeitung und Untersuchung durch den Zytologen (Bernstein et al., 2001). Es wird geschätzt, dass Fehlerquellen etwa zu gleichen Teilen in allen drei Arbeitsschritten vorkommen (McCrory et al., 1999).

Eine zusätzliche Diskussion wird über die Einbeziehung eines HPV-Tests im Rahmen der Screeninguntersuchung in Deutschland geführt. Eine Infektion mit HPV wird

inzwischen als eine notwendige Voraussetzung für die Entstehung des Zervixkarzinoms gesehen (Bosch et al., 2002). Ein heutzutage üblicher HPV-Nachweis erfolgt über DNA-Analytik. Der am häufigsten eingesetzte Test ist der Hybrid-Capture Assay (HC II, Digene Diagnostik, USA). Bei diesem Hybridisierungsverfahren können 18 verschiedene HPV-Genomtypen differenziert werden, wobei sich 13 Hoch- und 5 Niedrigrisikotypen unterscheiden lassen. Eine exakte Zuordnung des HPV-Typs ist bei diesem Verfahren momentan nicht möglich. Weitere Methoden basieren auf einer Polymerase-Kettenreaktion (PCR) mit den Primersets GP5+/6+ (Jacobs et al., 1997) oder MY 09/11. Mit diesem Nachweis lassen sich HPV-Hochrisikotypen identifizieren und eine exakte Bestimmung des HPV-Typs ist möglich. Der positive Nachweis von HPV kann jedoch nicht den Grad der Dysplasie oder ein Karzinom beschreiben.

Aufgrund der unzureichenden Testgüte der Zytologie und dem fehlenden Grading im HPV-Test stellt sich die Frage, ob und inwieweit das bestehende Screeningprogramm durch die Anwendung der Kolposkopie verbessert werden kann.

Die Kolposkopie wurde 1925 als Untersuchungsmethode zur Früherkennung des Zervixkarzinoms von Hans Hinselmann entwickelt. In Deutschland kommt die Kolposkopie nicht als primäre diagnostische Methode zum Einsatz, sondern erst bei auffälligen oder unklaren zytologischen Befunden, um eine intraepitheliale Neoplasie oder ein Karzinom der Zervix uteri zu identifizieren (Ferris et al., 1998). Im Gegensatz dazu wurde das Verfahren in einigen osteuropäischen Ländern in der Vergangenheit und teilweise noch heute in der primären Vorsorgeuntersuchung angewandt (Bosze, 2006).

Bei der kolposkopischen Untersuchung wird die Zervix am besten mit einem mattierten Entenschnabelspekulum eingestellt. Die Betrachtung des Gebärmutterhalses wird mit einer etwa sechs- bis 40-fachen Vergrößerung durchgeführt. Ziel der Kolposkopie ist es, den Gebärmutterhals komplett sichtbar zu machen, um eine vollständige Beurteilung zu gewährleisten. Insbesondere muss die Transformationszone komplett eingesehen werden können. Durch Inspektion wird zunächst eine Leukoplakie ausgeschlossen. In einem weiteren Schritt betupft man die Schleimhaut des Gebärmutterhalses mit 5%iger Essigsäurelösung. Dadurch wird die Struktur des Zylinderepithels sichtbar, es erscheint träubchenförmig (Hinselmann, 1938). Zum Abschluss der Basiskolposkopie kommt die Applikation von 3%iger Jodlösung zur Anwendung (Schiller, 1929).

Die Reaktion nach Essigsäureapplikation ist unspezifisch. Eine Weißfärbung kann aber auch bei zervikalen intraepithelialen Neoplasien beobachtet werden (Van Le et al., 1993). Verschiedene Kriterien, wie die Dicke, der Grad der weißen Farbe und die Oberflächenbeschaffenheit werden benutzt, um eine zervikale Läsion hinsichtlich ihres Schweregrades einzustufen (Reid et al., 1984). Der Grad der weißen Reaktion hängt von der Dicke der Oberflächenkeratose ab (Ferency, Winkler, 1987). In Abstrichen von essigweißen Arealen lassen sich signifikant mehr HPV-Infektionen nachweisen, trotzdem hat die Essigsäureapplikation eine geringe Sensitivität in der Aufdeckung von Infektionen mit HPV (Jonsson et al., 1997). Mit zunehmender Größe der gefundenen essigweißen Läsion steigt das Risiko histologisch einen schwergradigen Befund nachzuweisen (Kierkegaard et al., 1995). Schwergradige Veränderungen haben scharfe Ränder (Belinson et al., 2001). Aus der Gesamtheit der kolposkopischen Kriterien und deren Ausprägung kann auf den Schweregrad der Läsion geschlossen werden (Coppleson, 1991). Es existieren jedoch keine spezifischen Zeichen, welche typisch für schwergradige Dysplasien sind.

Mehrere kolposkopische Schemata und Scoresysteme zur Beurteilung der Diginität einer zervikalen Läsion sind in der Literatur zu finden. Coppleson stellte sein Schema erstmals 1960 vor. Es ist bis heute mehrmals überarbeitet worden. Dieses Schema basiert auf einer Einteilung der kolposkopisch sichtbaren Läsion nach Essigsäureapplikation, in Grad I bis III. Die Veränderungen werden hinsichtlich Erhabenheit und Dichte differenziert. Der Nachteil dieses Schema resultiert daraus, dass allein aufgrund der Kriterien eine Vorhersage des histologisch zu erwartenden Bildes getroffen werden soll (Reid, Champion, 1989).

Stafl beschrieb erstmals 1976 sein Schema, welches das Oberflächenmuster, den Farbton, den interkapillären Abstand und die Läsionsgrenze evaluiert. Das Stafl-Schema hat zwei wesentliche Nachteile. Zum einem kolposkopierte Stafl mit Kochsalzlösung durchtränkten Epithel und benutzte einen grünen Filter. Heutzutage verwendet man jedoch vornehmlich 5%ige Essigsäure und die meisten Kolposkopiker besitzen auch keinen grünen Filter mehr. Der zweite Nachteil ist die schwierige Diagnose des interkapillären Abstandes, denn heute weiß man, dass die größten interkapillären Abstände oftmals bei den kleinsten Läsionen auftreten.

Eine weniger subjektive kolposkopische Beurteilbarkeit der Epithelläsionen wurde 1984 von Reid, et al. vorgestellt. Zunächst wurden die kolposkopischen Zeichen, Dicke, Farbe, Oberflächenbeschaffenheit, Gefäßatypien und Jodfärbung drei



Kategorien zugeordnet. Die drei Kategorien entsprechen dem ansteigenden Dysplasiegrad und es werden 0 bis 2 Punkte vergeben. Das Kriterium Dicke und Oberflächenbeschaffenheit wurde später durch das Kriterium „Schärfe der peripheren Begrenzung“ ersetzt. Der Nachteil dieses Scoresystems ist, dass erst die Summation aller beschriebenen Veränderungen die Verdachtsdiagnose bezüglich des Schweregrades der Dysplasie erbringt.

Die erste internationale Nomenklatur kolposkopischer Befunde wurde durch die International Federation of Cervical Pathology und Colposcopy 1975 in Graz aufgestellt (Almedral AC, Seidl, 1978). In den Jahren 1990 in Rom (Stafl, Wilbanks, 1991) und 2002 in Barcelona (Walker et. al., 2003) wurden jeweils Revisionen vorgenommen. Diese Nomenklatur ist auch durch die Arbeitsgemeinschaft für Kolposkopie und Zervixpathologie als derzeit für Deutschland gültige Klassifikation anerkannt. Die Bestimmung des Schweregrades der Läsion erfolgt durch das Grading anhand der Kriterien essigweiße Reaktion, Oberfläche, Jodreaktion, Punktierung, Mosaik und atypische Gefäße. Die Graduierung der abnormen kolposkopischen Befunde wird in minor und major changes eingeteilt, des Weiteren erfolgt die Einteilung der Transformationszone in Bezug auf die Einsehbarkeit. Die Kunst des kolposkopischen Gratings besteht somit in der Beurteilung der zur „atypischen Transformationszone“ gehörenden Kriterien: essigweißes Epithel, Mosaik, Punktierung, Leukoplakie und atypische Gefäße. Es wurde vermutet, dass spezifische kolposkopische Zeichen existieren, welche pathognomonisch für eine hochgradige Dysplasie sind. Bisher wurde das „Inner Border“ und „Ridge Sign“ als solitäres Zeichen für eine zervikale Dysplasie Grad II und III beschrieben (Schneider et. al 2008). Die Kolposkopie gilt als Goldstandard zur Abklärung auffälliger zytologischer und positiver HPV-Befunde. Gleiches gilt für die Nachsorge nach Eingriffen an der Zervix uteri. Wieso sollte der Kolposkopie nicht auch als Screeningmethode eine wachsende Bedeutung durch die Möglichkeit der spezifischeren Wertung der kolposkopischen Befunde beigemessen werden?

## **II. Material und Methode**

### **1. Untersuchungsansatz und Studiengrundlage**

Anliegen der Untersuchung war der Nachweis der Aussagefähigkeit spezifischer Merkmale als Zeichen für mittel- und schwergradige Dysplasien der Zervix Uteri.

In dem vorliegenden Patientenkollektiv wurden retrospektiv Kolpophotogramme und Zervikogramme beurteilt. Berücksichtigt wurden Frauen, bei denen gleichzeitig bei der kolposkopischen Untersuchung eine kolposkopisch gezielte Knipsbiopsie entnommen und der HPV-Status ausgewertet wurde. Zur Verfügung standen Kolpophotogramme, die in der Frauenklinik der FSU Jena seit 1996 im Rahmen zweier Studien („Screening“ und „Zyto“) erhoben wurden.

Eine Grundlage der Untersuchung war das Vorhandensein eines regelrechten Kolpophotogramms (Stafl u. Wilbanks, 1991).

### **2. Patientenkollektiv**

In dieser Arbeit wurden 430 kolposkopische Befunde differenziert. Das untersuchte Kollektiv umfasste Frauen von 17 Jahren bis 78 Jahren. Jüngere Frauen und Frauen bis zur Menopause waren stärker vertreten.

Ausschlusskriterien in der „Screening“-Studie waren Zustand nach Konisation, Hysterektomie, Schwangerschaft und schwere Erkrankungen. Bei allen Frauen lag bis zu einem Jahr vor dem Untersuchungszeitpunkt eine negative Zytologie vor oder es betraf Studienteilnehmerinnen mit gynäkologischer Erstuntersuchung. Dieses Patientengut rekrutierte sich aus dem Patientenstamm von acht gynäkologischen Praxen in Jena und näherer Umgebung.

Zum großen Teil erfolgte die Überweisung der Frauen der „Zyto“-Studie durch einen niedergelassenen Kollegen zur weiteren Abklärung eines auffälligen Portiobefundes, eines wiederholt pathologisch zytologischen Befundes oder eines positiven HPV-Status. Da mehrere Gründe zur kolposkopischen Untersuchung führten, waren die Einschlusskriterien wesentlich breiter gefasst, Zustand nach Konisation, Hysterektomie Schwangerschaft und schwere Erkrankungen waren hier keine Ausschlusskriterien. Die Untersuchung dieser Patientinnen erfolgte in der Dysplasiesprechstunde der Universitätsfrauenklinik Jena. Der Untersuchungszeitraum erstreckte sich über 4 Jahre.

### **3. Erstellung des Untersuchungsmaterials**

Aus den Kolpophotogrammen der „Screening“- und „Zytostudie“ wurde randomisiert ein Patientenkollektiv von 430 Frauen erstellt. Die kolposkopische Untersuchung wurde mit einem Gerät der Firma Leisegang durchgeführt. Nach Einstellung der Zervix mit dem Entenschnabelspekulum wurde mit einem Bürstchen Material für die zytologische Untersuchung entnommen. Die Aufarbeitung dieses Materials fand keine Berücksichtigung in der vorliegenden Studie, da hier primär die Kolposkopie, die histologische Evaluierung und der HPV-Befund im Zentrum der Betrachtung stehen sollten. Für den HPV-Status wurden Zellen die am Bürstchen verblieben waren und das Zellmaterial aus einem weiteren Abstrich aus dem hinteren Scheidengewölbe untersucht. Dieser Abstrich wurde per Wattetupfer entnommen.

Während der Befunderhebung wurde zunächst die unbehandelte Portiooberfläche lupenoptisch beurteilt und störender Schleim entfernt, dann folgte die Applikation 5%iger Essigsäure (Wright, 1993) und schließlich die Schiller`sche Jodprobe (Shier, 1993). Die Gewebebiopsien wurden unter kolposkopischer Sicht mit einer Schuchardzange entnommen und anschließend in Formalin fixiert. Dabei wurden die kolposkopisch verdächtigen Läsionen gezielt bioptiert und anschließend histomorphologisch aufgearbeitet (Schneider, Zahm, 1996).

Bei Vorliegen der spezifischen Zeichen „Rag Sign“, „Ridge Sign“ und „Inner Border“ erfolgte die Biopsie innerhalb der Merkmale möglichst nah an der Grenze zum Zylinderepithel. Lagen mehrere Phänomene gleichzeitig vor, wurde gegebenenfalls mehr als eine Biopsie entnommen. Insgesamt wurden nur Fälle berücksichtigt mit einer exakten kolposkopischen Befunddokumentation und vorliegender Histologie.

### **4. Kolpophotographische Dokumentation**

Es ist das Anliegen der Differentialkolposkopie normale von suspekten Veränderungen an der Portio zu unterscheiden. Die Kolpophotogramme wurden mit einer Leisegang-Kamera dokumentiert. Diese Technik setzt sich aus einem Kolposkop und einer Fotokamera zusammen. Die Entwicklung der Bilder erfolgt in Form von Diapositiven.

Die Betrachtung der Kolpophotogramme wurde unter Standardbedingungen durchgeführt (Stafl, 1981). Hierbei wurden die Diapositive mit Diaprojektoren aus 2 Meter Entfernung bei 16-facher Vergrößerung bewertet. Es wurde bei maximaler

Verdunklung gearbeitet. Die technischen und räumlichen Gegebenheiten entsprachen bei jeder Bildbetrachtung dem gleichen Standard.

Die Patientennamen auf den Kolposkopiebefunden wurden unkenntlich gemacht und bekamen eine numerische Zuteilung. Begleitbefunde, wie das Ergebnis der histomorphologischen Aufarbeitung, der HPV-Status oder sonstige klinische oder persönliche Daten des visuellen Befundes lagen dem Kolposkopiker nicht vor.

Sämtliche 430 Bilder wurden zeitversetzt in zwei von einander getrennten Betrachtungsreihen von zwei Kolposkopikern beurteilt. Dabei wurde ein kolposkopisches Grading in Bezug auf die spezifischen Merkmale und die Zeichen der „atypischen Transformationszone“ vorgenommen.

## **5. Kolposkopisches Grading**

Bei der geschlechtsreifen Frau ist im Allgemeinen die Zylinderepithel–Plattenepithel–Grenze in einem regelrechten kolposkopischen Befund klar überschaubar. Mit zunehmendem Alter verlagert sich diese in die Endocervix. Diese Grenze wird als Transformationszone bezeichnet (Pixley, Coppleson, 1993). Eine gezielte Beurteilung kann also nur erfolgen, wenn diese Grenze überall einsehbar ist.

Nach Applikation der 5%igen Essigsäure unterscheidet man je nach Art der Reaktion zwischen einer normalen und atypischen Transformationszone (Burghardt et al., 1989). Die Differenzierung atypische Transformationszone ist damit das Resultat der Reaktion nach dem Betupfen mit Essigsäure. Daraus ist noch keine kolposkopische Diagnose ableitbar, da diese Reaktion unspezifisch ist.

Zur normalen Transformationszone zählen nicht verhornendes Plattenepithel, Zylinderepithel, offene Ausführungsgänge und Ovula Nabothi. Zur atypischen Transformationszone gehören essigweißes Epithel, Mosaik, Punktierung, Leukoplakie und atypische Gefäße.

Ein Grading der atypischen Transformationszone wurde durch die Beurteilung von Farbe, Oberfläche, Gefäßabstand, Abgrenzung und Jodanfärbung durchgeführt. Die Verdachtsdiagnosen über die zugrunde liegende Histologie, normale Portio, Metaplasie, Entzündung, CIN I, CIN II, CIN III, Zervixkarzinom und Condylomata accuminata wurde auf der Grundlage dieser Kriterien erstellt.

In der vorliegenden Studie wurden die spezifischen Phänomene „Rag Sign“, „Ridge Sign“ und „Inner Border“ in ihrer Ausprägung bei den verschiedenen histologischen Befunden evaluiert. Alle 430 Kolpophotogramme wurden auf das Vorhandensein eines

„Rag Sign“, „Ridge Sign“ und „Inner Border“ im einzelnen oder in Merkmalskombination untersucht.

Alle drei Zeichen befinden sich üblicherweise zervikalkanal-nah. Beim „Rag Sign“ handelt es sich um ein Ablederungsareal, welches nach dem Betupfen der Läsion entsteht. Als Ursache wird eine fehlende Verankerung des neoplastischen Epithels mit dem Stroma gesehen. Die Läsion könnte man als gezackt, teilweise fetzenartigen unregelmäßig begrenzten muldenartigen Gewebedefekt bezeichnen.

Das „Ridge Sign“ bezeichnet eine stark opake, bergrückenartige Läsion („white nose“), welche sich zungenförmig über das Zylinderepithel schiebt. Ähnliche verdickte und stark essigweiße Plattenepithelinseln außerhalb der Transformationszone wurden nicht als „Ridge Sign“ bezeichnet.

Das Merkmal „Inner Border“ wurde differenziert, wenn eine scharfe Grenze innerhalb der essigweißen Läsion auf der Ektocervix sichtbar war. Dieses Areal schien aus dem Niveau herausgehoben und prominenter. Zentripetal zur Endocervix hin weist dieses Gebiet eine opake, weiße, perlmuttartige, dichte und glatt strukturierte Oberfläche auf (Schneider, Schmack, 2001).

Die schwierigste kolposkopische Differentialdiagnose war die Unterscheidung von Entzündung und Karzinom. Hilfreich als Kriterien für Malignität standen hier Haarnadel- und Korkenzieherkapillaren, Gefäßabbrüche, große Kaliberschwankungen und große interkapilläre Distanz.

Die spezifischen kolposkopischen Phänomene können unter Punkt 8. Kolposkopiebefunde ausgewählter Patientinnen betrachtet werden.

## **6. Bewertung der Biopsien**

Die weitere Bearbeitung und Beurteilung erfolgte im histologischen Labor des pathologischen Institutes der FSU Jena. Die Auswertung der entnommenen Gewebeproben wurde zuerst durch einen erfahrenen Pathologen (K-H. R.) durchgeführt. Die einzelnen Biopsien wurden in Paraffin eingebettet und in Serien bis zu 20 Einzelschnitten aufgearbeitet. Bei Vorliegen einer schweren Dysplasie (CIN II/III) wurde das histologische Material nochmals von einer Gruppe unabhängiger Experten bewertet.

Die schweren Dysplasien, bei denen die spezifischen Merkmale kolposkopisch gesichert wurden, erhielten eine gezielte Evaluierung und Dokumentation.

Grundlage der lichtmikroskopischen Beurteilung des histologischen Materials war die Hämatoxylin-Eosin-Färbung.

Die histomorphologischen Veränderungen wurden nach der am häufigsten benutzten CIN-Klassifikation (Richart, 1968) eingeteilt. Das entscheidende klassifizierende Merkmal für die Einordnung einer CIN-Läsion in high-grade oder low-grade ist der Zellkernmalignitätsgrad und die Verteilung der Zellkernatypien innerhalb der Epithelbreite (Crum, 1998).

Unter dem Begriff CIN I Läsionen ist die Gruppe leichter Dysplasien zusammengefasst. Als typisch wird eine Verbreiterung der Basalzellschicht im Sinne einer Basalzellhyperplasie angesehen. Weiterhin kennzeichnend sind die koilocytotischen Zellkernatypien in oberflächlichen Epithelschichten bei fehlender oder nur sehr geringer Parabasalzellatypie. Koilocyten können eine produktive virale Infektion mit HPV widerspiegeln. Eine Schichtung der oberen Zellen liegt vor.

Die CIN II und CIN III Läsionen stellen echte intraepitheliale Neoplasien dar. Als klassifizierend für eine CIN II Läsion kann das Übergreifen der vermehrten Basalzellen auf die mittlere Epithelschicht zugeordnet werden. Begleitet werden diese Veränderungen mit hoher Zell- und Kernplymorphie und Mitosen (einzeln auch atypisch) insbesondere in den basalen und mittleren Zellschichten.

Eine CIN III Läsion liegt vor, wenn die Epithelschichtung fast vollständig aufgehoben ist. Die oberflächliche Epithelschicht erscheint noch etwas abgeflacht. Es herrscht eine ausgeprägte Zell- und Kernpolymorphie mit vielen typischen und atypischen Mitosen im gesamten Epithel. Eine Differenzierung koilocytotische Atypie oder Reifung kann nicht mehr graduiert werden.

Das Carcinoma in situ wird durch die vollständige Aufhebung der Schichten bei noch intakter Basalmembran vom invasiven Karzinom abgegrenzt. Die Diagnose mikroinvasives Karzinom und invasives Karzinom wurde in der vorliegenden Studie nicht unterschieden. Beide wurden in der histologischen Diagnose Karzinom zusammengefasst.

Die Kolpophotogramme in denen die spezifischen Merkmale „Rag Sign“, „Ridge Sign“ und „Inner Border“ evaluiert wurden und die Biopsien die eine schwere Dysplasie zeigten, erfuhren besondere Beachtung im Hinblick auf die histomorphologischen Strukturen. Lag keines der spezifischen Phänomene vor oder war die Lokalisation der Biopsie als nicht aus dem Areal der spezifischen Merkmale dokumentiert, wurde die „allgemeine“ Histologie zur Verifizierung des kolposkopischen Befundes zugeordnet.

Histologische Befunde ausgewählter Patientinnen können unter Punkt 9. betrachtet werden.

## **7. HPV- Nachweisverfahren**

Bereits im Jahre 1842 hat Rigoni-Stern über einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Zervixkarzinomen und Geschlechtsverkehr berichtet, dass die Infektion mit HPV dabei eine Rolle spielt ist seit mehreren Jahren bekannt. Bei den 94 Frauen der Studie mit einer schweren Dysplasie waren 63 high risk positiv, 1 low risk positiv, 19 Virus negative Fälle und 11 Patientinnen ohne Daten. Der heute übliche HPV-Nachweis erfolgt über DNA-Analytik. Als Nachweisverfahren haben sich 2 Methoden etabliert.

Bei den untersuchten Frauen kamen die amplifizierende Polymerasekettenreaktion mit den Primern GP 5+/6+bio (Jacobs et al., 1997) oder das Hybrid Capture I Test System der Firma Digene, USA auf Sandwichhybridisierung (Lörincz, 1996) zur Anwendung. Bei der amplifizierenden Methode nach Jacobs wird Zellmaterial von  $10^5$  und  $10^6$  Zellen mittels Vortex-Mixer in die Lösung gespült und anschließend abzentrifugiert. Das so aufgearbeitete Pellet wird in 500 µl Tris-Puffer bei pH 8,3 suspendiert, anschließend 10 Minuten auf 95° erhitzt und bis zur Analytik bei -70° gelagert. Mindestens 10 bis 200 infizierte Zellen sind für einen positiven Nachweis erforderlich. Eine Amplifikation wird im L1-Bereich des viralen Genoms durchgeführt, so dass mindestens 20 HPV Typen nachgewiesen werden können. Die Detektion der HPV-spezifischen Amplimere erfolgt über einen Enzymimmunoassay mit Auswertung der optischen Dichte bei 405 nm. Durch den Einsatz spezifisch bindender Oligonukleotide können die high risk Typen (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68) und die low risk Typen (6, 11, 40, 42, 43, 44) verifiziert werden. Durch den separaten  $\beta$ -Globinnachweis werden falsch negative HPV-Befunde ausgeschlossen (Nindl et al. 1999).

Die Hybrid Capture Methode ist ein einfacher nichtradioaktiver Immuntest. Bei diesem Test werden RNA Proben zum Nachweis von Einzelstrang-DNA genutzt (Hall et al, 1996). In einem high risk-Ansatz werden die Typen (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68) und in einem low risk-Ansatz die Typen (6, 11, 42, 43, 44) erfasst. Die Bestimmung des individuellen HPV-Typs ist nicht möglich. Der klinischen Probe wird Alkali zugeführt, damit die Ziel-DNA-Moleküle einzelsträngig und für die HPV-RNA Hybridisierung zugänglich werden. Durch immobilisierte Antikörper, die spezifisch mit

RNA-DNA Hybriden reagieren, erfolgt eine Bindung von RNA-DNA Hybriden auf der Oberfläche einer ELISA-Platte. Die nicht gefangenen Antikörperkonjugate werden nicht auf der Plattenoberfläche fixiert und anschließend abgewaschen. Ein zweiter spezifischer Antikörper wird zugegeben, welcher die RNA-DNA Hybride erkennt und an sie bindet. Dieser Antikörper ist mit alkalischen Phosphatasen markiert. Ein Chemilumineszenzsubstrat (LumiPhos 530) wird zugeführt, das bei der Spaltung durch die alkalische Phosphatase Licht aussendet. Dieses Licht wird mit einem Luminometer detektiert, welches ein quantitatives Ergebnis liefert. Eine mitgeführte Positivkontrolle von DNA HPV 11 (low risk) oder DNA HPV 16 (high risk) validieren das Testergebnis (Schneider et al., 1997).

## **8. Statistik**

Die statistische Auswertung wurde mit SPSS® und Excel® durchgeführt. Die Verteilung der Alterstruktur in dem untersuchten Kollektiv wurde mit Excel® graphisch dargestellt und ausgewertet. Mit SPSS® berechnet wurde die Signifikanz der spezifischen Merkmale bei schweren Dysplasien mit Hilfe der Odds Ratio mit den 95% Konfidenzintervall. Die Werte für die diagnostischen Parameter, wie Sensitivität, Spezifität, positiver und negativer Vorhersagewert wurden durch Kreuzklassifikation ermittelt (Rasch, Verdooren, Gowers, 2007). Ein Chi Quadrat Test wurde bei der Untersuchung des Zusammenhanges des Alters der Patientinnen und dem Vorkommen der spezifischen Phänomene bei schweren Dysplasien angewendet. Die graphische Darstellung wurde mit Stengel-Blatt-Diagrammen unterlegt.

Die Häufigkeiten der morphologischen Zeichen und die HPV-Ergebnisse wurden über Kreuztabellen bestimmt. Auch die Gesamtbetrachtung der spezifischen Zeichen und der Zeichen der atypischen Transformationszone bei CIN II/III Läsionen erfolgte über Kreuzklassifikation.

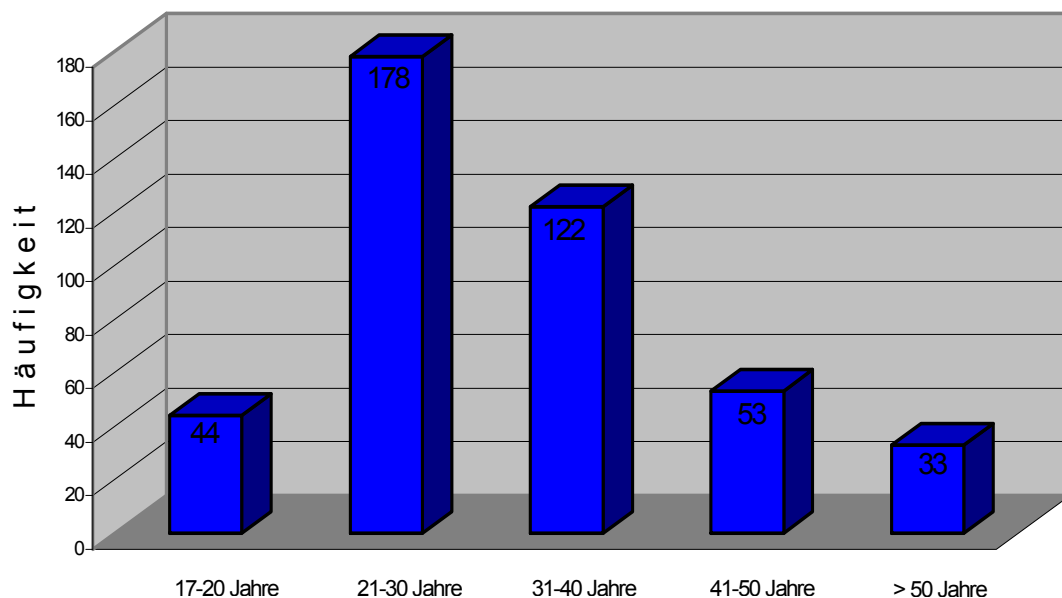


### III. DARSTELLUNG DER ERGEBNISSE

#### 1. Altersstruktur

In dem untersuchten Kollektiv von 430 Frauen war die jüngste Partientin 17 Jahre, die älteste 78 Jahre alt. Das Durchschnittsalter lag bei 32 Jahren, der Median bei 30 Jahren. Im Histogramm zeigt sich eine linksgipflige Verteilung, das heißt, dass die jüngeren Frauen stärker vertreten waren. Insgesamt waren 10,2 % zwischen 17-20 Jahren, 69,8 % der Patientinnen waren im Alter zwischen 21 und 40 Jahren, 12,3 % waren zwischen 41 und 50 Jahren, und 7,7 % waren über 50 Jahre.

Diag. 1: Altersstruktur des untersuchten Kollektivs



#### 2. Kolposkopie

##### 2.1 Spezielle kolposkopische Befunde der atypischen Transformationszone

Die Gradingkriterien der atypischen Transformationszone der Differentialkolposkopie wurden unterschiedlich häufig identifiziert. In der nachfolgenden Tabelle 1 kann man die ermittelten Häufigkeiten der Gradingkriterien der atypischen Transformationszone entnehmen. Dabei wurden jeweils alle Kriterien bei jedem Kolpophotogramm beurteilt. Besonders häufige Veränderungen waren das essigweiße Epithel, Abnahme der Jodanfärbbarkeit, das Mosaik und die Punktierung. In der Studie wurden 430 Kolpophotogramme ausgewertet. Nach der Applikation der 5%igen Essigsäurelösung auf die Portio war bei 413 Patientinnen (73,0 %) eine essigweiße Reaktion zu beobachten. Für die Jodanfärbbarkeit des Plattenepithels zeigte sich in 112 Fällen (26,1

%) eine gute, in 192 Fällen (44,6 %) eine mäßige und in 126 Fällen (29,3 %) eine schlechte Jodaufnahme. In der Tabelle sind auch die Häufigkeiten der spezifischen Zeichen für die Differenzierung hochgradiger cervicaler intraepithelialer Neoplasien aufgeführt. Diese werden im Zentrum der nachfolgenden Evaluierung für höhergradige Frühformen invasiver Karzinome der Cervix uteri stehen.

Tabelle 1: Kolposkopische Befunde der atypischen Transformationszone der 430 untersuchten Frauen

Kolposkopiebefund		Anzahl	%
essigweißes Epithel		314	73,0 %
Jodanfärbung	gut	112	26,1 %
	mäßige	192	44,6 %
	schlecht	126	29,3 %
Mosaik	zart	100	23,3 %
	grob	33	7,7 %
Punktierung	fein	91	21,2 %
	grob	47	10,9 %
Leukoplakie		15	3,5 %
atypische Gefäße		16	3,7 %
Rag Sign		25	5,8 %
Ridge Sign		33	7,7 %
Inner Border		29	6,7 %

## 2.2 Die spezifischen Zeichen – „Rag Sign“, „Ridge Sign“ und „Inner Border“

### 2.2.1 Prävalenz des „Rag Sign“ als neues spezifisches Zeichen

Ein kolposkopisch eindeutiges „Rag Sign“ konnte in 25 der 430 Photogramme beobachtet werden. Das entspricht einer Prävalenz von 5,8 %, es ist die niedrigste für die spezifischen Zeichen. Bei der Festlegung der kolposkopischen Diagnose wurden zum kolposkopischen Grading der Läsion auch die anderen Phänomäne der atypischen Transformationszone berücksichtigt. So zeigten alle 25 Patientinnen (100 %) mit vorhandenen „Rag Sign“ essigweißes Epithel nach Applikation von 5 %iger Essigsäurelösung auf die Cervix uteri. In dem Anteil von 405 Kolpophotogrammen, welche kein „Rag Sign“ hatten, waren 289 essigweiß (71,4 %). Bei der anschließenden Jodprobe mit 3 %iger Lösung sah man bei 22 Frauen eine schlechte (88,0 %), bei 2 eine mäßige (8,0 %) und bei einer eine gute (4,0 %) Jodanfärbung. Das Mosaik war 3-mal zart (12,0 %), 7-mal grob (28,0 %) und 15 Personen hatten kein Mosaik (60,0 %). In 2 Kolpophotogrammen verifizierten wir eine feine Punktierung (8,0 %), in 9 eine grobe (36,0 %) und in 14 keine Punktierung (56,0 %). Es gab keinen zusätzlichen Leukoplakiebefund (0 %). Bei 2 Fällen wurden atypische Gefäße (8,0 %) gesehen. Im Rahmen der gleichzeitig auftretenden spezifischen Zeichen konnte das „Ridge Sign“ 9 mal (36,0 %), das „Inner Border“ 7 mal (28,0 %) und alle drei Zeichen gleichzeitig 3 mal ( bezogen auf das Rag Sign 12,0 %) erkannt werden. Aus der Tabelle 2 kann die kolposkopische Diagnose bei Rag Sign entnommen werden.

Tabelle 2: Häufigkeiten der kolposkopisch gestellten Diagnosen mit vorhandenen "Rag Sign" bei Betrachtung des Gesamtbildes

		Rag Sign (Anzahl)		Gesamtanzahl
		nein	ja	
Kolposkopie	Kondylom	3		3
	normal	60		60
	Entzündung	66		66
	Metaplasie	106	1	107
	CIN 1	45	4	49
	CIN 2	50	8	58
	CIN 3	47	12	59
	Karzinom	28		28
Gesamt		405	25	430

### 2.2.2 Prävalenz des „Ridge Sign“

In 33 Kolpophotogrammen der 430 Portiobefunde wurde ein eindeutiges „Ridge Sign“ gefunden. Das „Ridge Sign“ hatte die höchste Prävalenz der drei spezifischen Zeichen von 7,7 % bezogen auf die gesamte Kohorte. In einer Untersuchung von Urte König, die ausschließlich das „Ridge Sign“ evaluierte, konnte eine vergleichbare Häufigkeit bei kolposkopisch eindeutig vorhandenen Merkmal von 7,2 % nachgewiesen werden. Bei allen Frauen (100 %) mit „Ridge Sign“ wurde eine essigweiße Reaktion festgestellt. Von den 397 Patientinnen bei denen kein „Ridge Sign“ gesehen wurde, hatten 281 Fälle (70,8 %) eine positive Essigfärbung. Der Jodtest bei vorhandenem Phänomen war 28-mal (84,8 %) schlecht und 5-mal (15,2 %) mäßig. Es existierte kein Befund mit guter Jodaufnahme (0 %). Das Mosaik wurde 5-mal als zarte felderartig angeordnete Gefäßanomalie (15,2 %), 6-mal als ein grober Mosaikbezirk (18,2 %) und 22 mal (66,6 %) nicht nachgewiesen. Die Punktierung unterteilte sich in 3 Patientinnen mit feiner (9,0 %), 15 mit grober (45,5 %) und 15 ohne (45,5 %) dieses Zeichen. Zwei Befunde mit Leukoplakie (6,1 %) und keine atypischen Gefäße (0 %) wurden erhoben. Ein gleichzeitiges Vorkommen von „Ridge Sign“ und „Rag Sign“ ergab sich 9-mal (siehe vorangehender Abschnitt). In Bezug auf das „Ridge Sign“ entspricht das 27,3 %. „Inner Border“ wurde 11 mal (33,3 %) gleichzeitig erfasst. Alle drei spezifischen Phänomäne ergaben bezogen auf das „Ridge Sign“ eine Prävalenz von 9,1 %.

Die nachfolgende Tabelle 3 zeigt die kolposkopischen Diagnosen bei „Ridge Sign“.

Tabelle 3: Häufigkeiten kolposkopische Diagnosen und "Ridge Sign" unter Bewertung des Gesamtbildes

		Ridge Sign (Anzahl)		Gesamtanzahl
		nein	ja	
Kolposkopie	Kondylom	3		3
	normal	60		60
	Entzündung	66		66
	Metaplasie	104	3	107
	CIN 1	44	5	49
	CIN 2	53	5	58
	CIN 3	39	20	59
	Karzinom	28		24
Gesamt		397	33	430

### 2.2.3 Prävalenz des „Inner Border“

Das kolposkopische Zeichen eines „Inner Border“ wurde bei 29 Patientinnen (6,7 %) der insgesamt 430 Frauen entdeckt. Es war damit das zweithäufigste spezifische Phänomen. Eine Studie, die das „Inner Border“ evaluierte, hatte eine vergleichbare geringgradig höhere Prävalenz von 7,6 %. Alle Portiobefunde (100 %) mit „Inner Border“ zeigten eine essigweiße Reaktion nach Applikation der 5 %igen Essigsäurelösung. Bei einem Anteil von 401 Kolpophotogrammen ohne das spezifische Zeichen konnte bei 285 eine essigweiße Läsion (71,1 %) festgestellt werden. Die Jodreaktion wurde 19-mal als schlecht (65,5 %), 10-mal als mäßig (34,5 %) und 0-mal als gut (0 %) registriert. Das Mosaik lag jeweils in 9 Fällen in feiner sowie grober Form vor, beide je 31,0 % und in 11 Befunden mit „Inner Border“ fanden wir kein Mosaik (38,0 %). In 6 Diapositiven identifizierten wir eine feine Punktierung (20,7 %), in 14 eine grobe (48,3 %) und bei 9 keine (31,0 %) dieser Gefäßanomalien. Bei der vorliegenden Untersuchung diagnostizierten wir keinen (0 %) gleichzeitigen Leukoplakiebefund und es gab keine (0 %) atypischen Gefäße. „Inner Border“ und „Rag Sign“ stellten sich 7-mal gleichzeitig dar, was bezogen auf „Inner Border“ 24,1 % bedeutet. „Ridge Sign“ und „Inner Border“ kam 11-mal gemeinsam vor (37,9 %), und alle spezifischen Zeichen traten 3-mal (10,3 %) auf. Aus der anschließenden Tabelle kann man die kolposkopischen Diagnosen bei „Inner Border“ entnehmen.

Tabelle 4: Häufigkeiten „Inner Border“ und kolposkopische Diagnosen unter Berücksichtigung aller Muster

		Inner Border (Anzahl)		Gesamtanzahl
		nein	ja	
Kolposkopie	Kondylom	3		3
	normal	60		60
	Entzündung	65	1	66
	Metaplasie	105	2	107
	CIN 1	47	2	49
	CIN 2	51	7	58
	CIN 3	42	17	59
	Karzinom	28		28
<b>Gesamt</b>		<b>401</b>	<b>29</b>	<b>430</b>

### 3. Histologie

#### 3.1 Dignität der einzelnen Dysplasiegrade

Die mikroskopische Untersuchung des histologischen Biopsiematerials umfasste Dysplasien aller Schweregrade (Tabelle 5). Am häufigsten wurde die Diagnose Entzündung 20,2% gestellt, wenn alle histomorphologischen Befunde einzeln rekrutiert werden. Eine Zusammenfassung aller nichtdysplastischen Gewebeveränderungen (keine cervicale intraepitheliale Neoplasie) zeigte, dass in 55,5% die Diagnose keine Dysplasie erhoben wurde. Die häufigste Neoplasie war mit 16,3% die CIN 1-Läsion. Die Prävalenz schwergradiger Läsionen (CIN 2/3) betrug mit 94 Patientinnen 21,9%. Ein Zervixkarzinom wurde bei 6,3 % der Frauen verifiziert.

Tabelle 5: Histomorphologie der Dysplasiegrade

Histologie	Anzahl	%
Kondylom	4	0,9
normal	65	15,1
Entzündung	87	20,2
Metaplasie	83	19,3
CIN 1	70	16,3
CIN 2	46	10,7
CIN 3	48	11,2
Karzinom	27	6,3

#### 3.2 Korrelation der kolposkopischen Diagnosen mit der Histologie

Die Gegenüberstellung der kolposkopischen Befunde mit der Histomorphologie hing vom Grad der histologischen Transformation ab. Da in der nachfolgenden Betrachtung die cervicalen intraepithelialen Neoplasien von eminenterer Bedeutung sind, wurden die Diagnosen Kondylom, normal, Entzündung und Metaplasie zur besseren Differenzierung als keine Dysplasie oder kein CIN zusammengefasst. (Aus Diagramm 2 und Tabelle 6 können jedoch alle Einzeldaten entnommen werden.) Diese nichtdysplastischen Veränderungen der Cervix uteri (kein CIN) wurden in 56,5 % kolposkopisch richtig beurteilt. Bei CIN 1-Läsionen wurde die niedrigste kolposkopische Identität von 22,8 % erzielt. Die am meisten kolposkopisch erhobene Diagnose war mit 41,4 % die Metaplasie. Die schwergradigen Dysplasien (CIN 2 und CIN 3 koaliert) wurden in 56,4 % der Fälle richtig kolposkopisch normiert. Einzeln

betrachtet bedeutet dies eine Treffsicherheit von 52,2 % bei CIN 2, wobei die häufigste Fehlregistrierung mit 23,9 % CIN 3 darstellte. Die CIN 3-Läsion wurde in 60,4 % der Kolpophotogramme richtig diagnostiziert. Hier wurde vorwiegend die Fehlidentifikation CIN 2 mit 14,6 % getroffen. Das Zervixkarzinom konnte bei 55,5% der Patientinnen richtig erkannt werden. Mit jeweils 22,2 % war die überwiegende Fehlerfassung die Diagnose Entzündung oder CIN 3.

Diagramm 2: Korrelation der Histologie mit den kolposkopischen Diagnosen

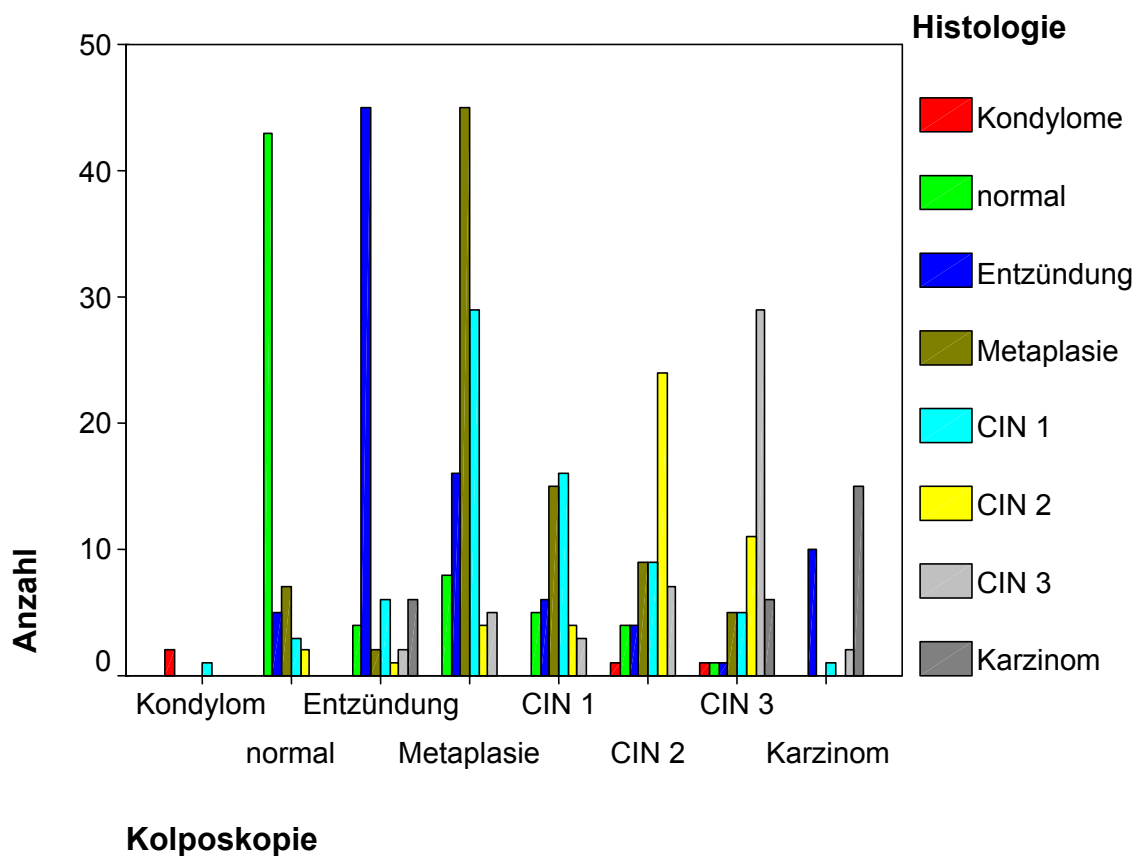


Tabelle 6: Übereinstimmung der Histologie mit den kolposkopischen Diagnosen

Anzahl		Histologie							
		Kondylom	normal	Entzündung	Metaplasie	CIN 1	CIN 2	CIN 3	Karzinom
Kolposkopie	Kondylom	2				1			
	normal		43	5	7	3	2		
	Entzündung		4	45	2	6	1	2	6
	Metaplasie		8	16	45	29	4	5	
	CIN 1		5	6	15	16	4	3	
	CIN 2	1	4	4	9	9	24	7	
	CIN 3	1	1	1	5	5	11	29	6
	Karzinom			10		1		2	15
Gesamt		4	65	87	83	70	46	48	27

### 3.3 Die spezifischen Zeichen als Charakteristikum für schwergradige Dysplasien

#### 3.3.1 „Rag Sign“

In der Kohorte der 94 Frauen mit histologisch gesicherter CIN II/III Läsion zeigten 16 Patientinnen das Merkmal des „Rag Sign“ (17,0 %). Von insgesamt 25 Patientinnen bei denen kolposkopisch das Merkmal „Rag Sign“ nachgewiesen wurde, konnte also in 16 Fällen histologisch eine CIN II/III Läsion diagnostiziert werden (64,0 %). Im Antagonismus dazu stehen 336 Frauen, welche histologisch kein CIN II/III aufwiesen und von denen 327 kein „Rag Sign“ besaßen (97,3 %). Bei 327 Frauen konnte somit weder ein „Rag Sign“, noch eine schwergradige Dysplasie gefunden werden (80,7 %). Als Kriterium für eine CIN II/III Läsion erreichte das „Rag Sign“ eine Spezifität von 97,3 % und eine Sensitivität von 17,0 %. Der kolposkopische Nachweis eines „Rag Sign“ ist mit einem positiven Vorhersagewert von 64,0 % ein Anzeichen für eine hochgradige Dysplasie. Der negative Vorhersagewert lag bei 80,7 %. Die Odds Ratio für eine hochgradige Dysplasie belief sich bei Patientinnen mit dem Phänomen „Rag Sign“ auf 7,4 (95 % CI: 3,2; 17,5), im Vergleich zu den Frauen bei denen kein „Rag Sign“ beobachtet wurde.



Tabelle 7: Schwergradige Dysplasie - "Rag Sign" und Histologie

	CIN II/III	kein CIN II/III	Gesamt
"Rag Sign"	16 / 17,0 %	9 / 2,7 %	25 / 5,8 %
kein "Rag Sign"	78 / 83,0 %	327 / 97,3 %	405 / 94,2 %
Gesamt	94 / 100 %	336 / 100 %	430 / 100 %

### 3.3.2 „Ridge Sign“

Das „Ridge Sign“ wurde 25-mal bei den 94 Patientinnen mit hochgradiger Dysplasie gefunden (26,6 %). Speziell betrachtet resultiert daraus, dass 25 von 33 Frauen mit kolposkopisch nachgewiesenen Merkmal eine CIN II/III Läsion besaßen (75,7 %). Auf der anderen Seite war bei 336 Frauen die über keine CIN II/III Läsion verfügten in 328 Fällen kein „Ridge Sign“ zu evaluieren (97,6 %). 328 weibliche Probanden wiesen weder ein „Ridge Sign“ auf, noch konnte eine schwergradige Dysplasie histologisch gesichert werden (82,6 %). Das kolposkopische Zeichen „Ridge Sign“ hatte eine Spezifität von 97,6 %. Die Sensitivität betrug 26,6 %. Der positive Vorhersagewert lag bei 75,7 %, der negative Vorhersagewert bei 82,6 %. Die Odds Ratio für Frauen mit dem Charakteristikum „Ridge Sign“ belief sich bei CIN II/III Läsion auf 14,8 (95 % CI: 6,4; 34,3).

Tabelle 8: Hochgradige Dysplasie - "Ridge Sign " und Histomorphologie

	CIN II/III	kein CIN II/III	Gesamt
"Ridge Sign"	25 / 26,6 %	8 / 2,4 %	33 / 7,7 %
kein "Ridge Sign"	69 / 73,4 %	328 / 97,6 %	397 / 92,3 %
Gesamt	94 / 100 %	336 / 100 %	430 / 100 %

### 3.3.3 „Inner Border“

Das Kriterium des „Inner Border“ und gleichzeitig eine schwergradige Dysplasie in der histomorphologischen Aufarbeitung wurde bei 21 untersuchten Patientinnen von 94 mit CIN II/III Läsion beobachtet (22,3 %). In diesem Fall ergibt sich, dass summa summarum von 29 Frauen mit kolpophotographisch positiv beurteilten Merkmal „Inner Border“ 21 über eine CIN II/III Läsion verfügten (72,4 %). Im Gegensatz zu dieser Gruppe, konnte bei 336 Frauen die histologisch keine schwergradige Dysplasie zeigten, in 328 Fällen kein „Inner Border“ nachgewiesen werden (97,6 %). Es wurde somit bei 328 Patientinnen weder das Charakteristikum „Inner Border“ noch eine hochgradige Dysplasie gefunden (81,8 %). Die kolposkopische Diagnose „Inner Border“ erreichte für schwergradige präkanzeröse Läsionen eine Spezifität von 97,6 %. Die Sensitivität belief sich auf 22,3 %. Die Wahrscheinlichkeit mit der das Testergebnis richtig war (positiver Fall) lag bei 72,4 % und der negative Vorhersagewert bei 81,2 %.

Für das Auftreten einer CIN II/III Läsion bei vorhandenen Merkmal „Inner Border“ beträgt die Odds Ratio 11,8 (95 % CI: 5,0; 27,7).

Tabelle 9: CIN II/III Läsion - "Inner Border" und Histologie

	CIN II/III		Gesamt
	CIN II/III	kein CIN II/III	
"Inner Border"	21 / 22,3 %	8 / 2,4 %	29 / 6,7 %
kein "Inner Border"	73 / 77,7 %	328 / 97,6%	401 / 93,3 %
Gesamt	94 / 100 %	336 / 100 %	430 / 100 %

### 3.3.4 Gesamtbetrachtung der Einzelphänomene

Diagramm 3: "Rag Sign" bei Patientinnen mit und ohne hochgradiger Dysplasie

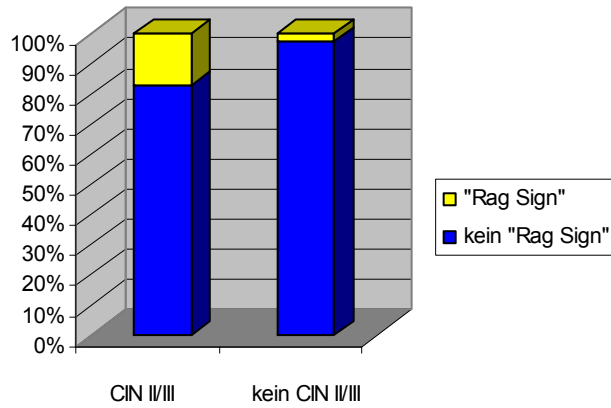


Diagramm 4: CIN II/III Läsion mit und ohne "RagSign"

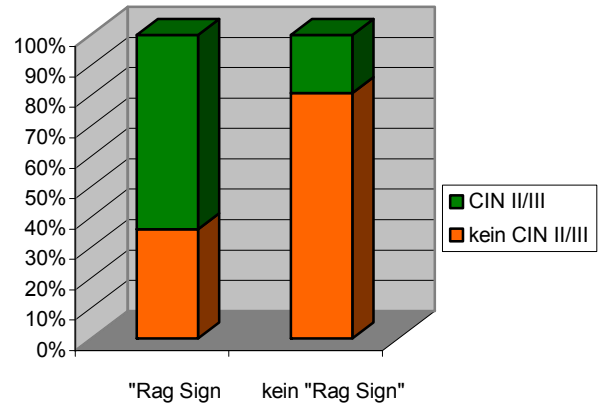


Diagramm 5: "Ridge Sign" bei Patientinnen mit und ohne hochgradiger Dysplasie

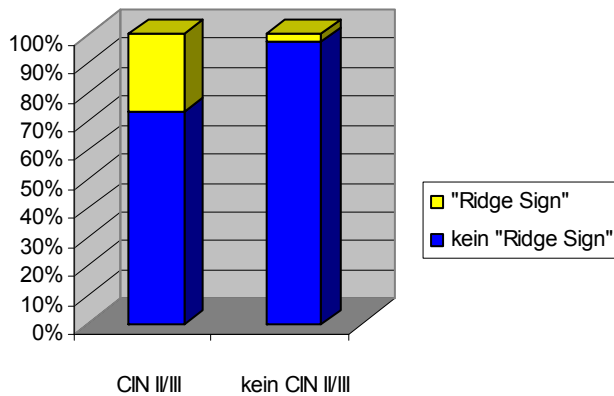


Diagramm 6: CIN II/III Läsion mit und ohne "Ridge Sign"

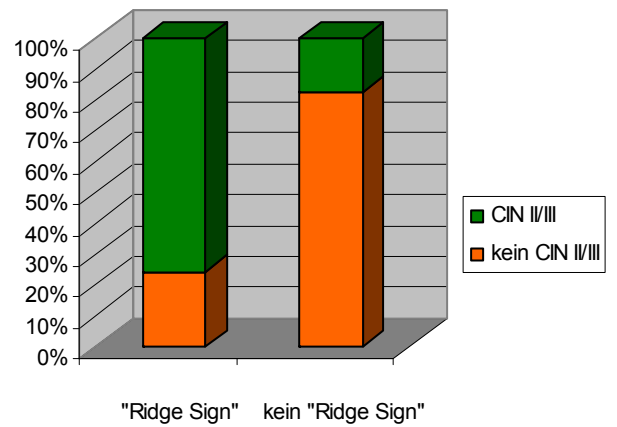


Diagramm 7: "Inner Border" bei Patientinnen mit und ohne hochgradige Dysplasie

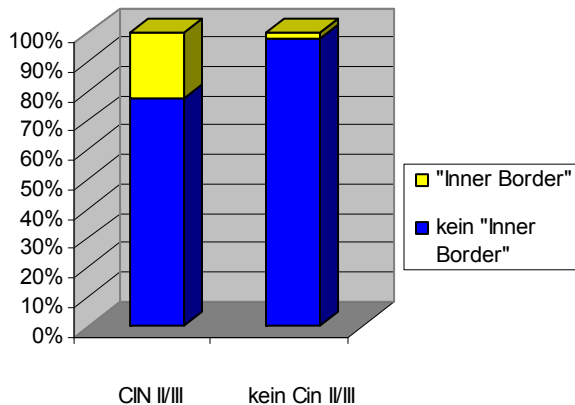
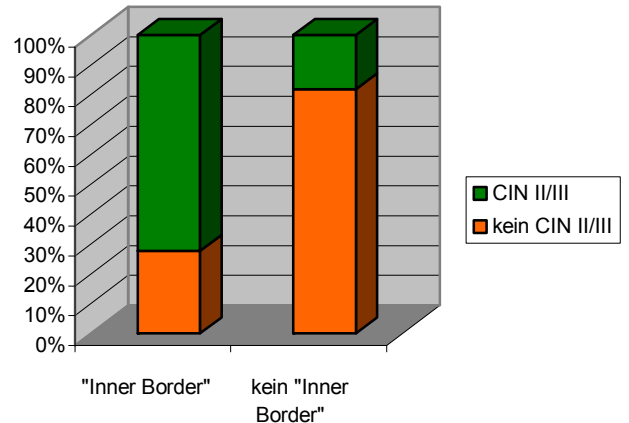


Diagramm 8: CIN II/III Läsion mit und ohne "Inner Border"



### 3.3.5 Gesamtbetrachtung der spezifischen Phänomene

Alle drei spezifischen Phänomene konnten im Einzelfall oder im kombinierten Auftreten insgesamt 63-mal kolposkopisch nachgewiesen werden (14,6 %). Bei 39 dieser Kolpophotogramme ergab die histologische Auswertung eine CIN II/III Läsion (61,9 %). Von den in der gesamten Studie 94 vorkommenden CIN II/III Läsionen konnte bei 39 Patientinnen (41,5 %) ein spezifisches Zeichen oder eine Kombination der Phänomene gefunden werden. Selektiert man das Gesamtbild, so war nur das „Rag Sign“ 4-mal bei Frauen mit den spezifischen Phänomenen und mit schwergradiger Dysplasie nachgewiesen worden (10,3 %). Ausschließlich ein „Ridge Sign“ fand sich 9-mal bei hochgradiger Dysplasie (23,1 %). Nur ein „Inner Border“ wurde 6-mal bei CIN II/III Läsionen gefunden (15,4 %). Die einzelnen kolposkopischen Häufigkeiten der Zeichen und das Verhältnis bei schwergradigen Dysplasien sind in den nachfolgenden Tabellen 10, 11 und 12 ausgewiesen. Das Zusammenspiel von „Ridge Sign und Inner Border“ war bei CIN II/III Läsion mit 8-mal am ausgeprägtesten (20,5 %), gefolgt von „Ridge Sign und Rag Sign“ mit 5-mal (12,8 %) und „Rag Sign und Inner Border“ mit 4-mal (10,3 %). Alle drei Phänomene wurden 3-mal (7,7 %) bei schwergradigen Dysplasien evaluiert. Wenn man die kolposkopischen Einzelphänomene im Verhältnis zur hochgradigen Dysplasie in den Tabellen 10, 11 und 12 mit den Kombinationen vergleicht, zeigt sich eine deutlich höhere Anzahl von schwergradigen Dysplasien bei

den Verknüpfungen, wenn eine Merkmalskombination kolposkopisch nachgewiesen wurde. So ergab die Zusammenstellung von „Ridge Sign und Inner Border“, die kolposkopisch 8-mal nachgewiesen wurde, auch in 8 Fällen (100 %) eine CIN II/III Läsion. „Ridge Sign und Rag Sign“ wurde 6-mal kolposkopisch dokumentiert und bei 5 Patientinnen (83,3 %) fand sich eine hochgradige Präkanzerose. „Rag Sign und Inner Border“ kam 4-mal kolpophotographisch vor und bei 4 Frauen (100 %) wurde eine schwergradige Dysplasie bewiesen. Alle Phänomene gemeinsam sah man kolposkopisch 3-mal, wobei histologisch jeweils eine CIN II Läsion und zwei CIN III Läsionen beurteilt wurden.

Tabelle 10: Nur „Rag Sign“ und histologisch CIN II/III

Häufigkeiten		"Rag Sign"
Kolposkopisch "Rag Sign"	kein CIN II/III	8
	CIN II/III	4
	Gesamt	12

Tabelle 10: Nur „Ridge Sign“ und histologisch CIN II/III

Häufigkeiten		"Ridge Sign"
Kolposkopisch "Ridge Sign"	kein CIN II/III	7
	CIN II/III	9
	Gesamt	16

Tabelle 12: Nur „Inner Border“ und histologisch CIN II/III

Häufigkeiten		"Inner Border"
Kolposkopisch "Inner Border"	kein CIN II/III	8
	CIN II/III	6
	Gesamt	14

Betrachtet man die Zeichenkombinationen unter der Prämisse, der Fähigkeit als ein diagnostisches Merkmal, Frauen mit schwerer Dysplasie herauszufiltern oder der Qualifikation ausschließlich Frauen mit CIN II/III Läsionen zu erfassen, ergaben sich für die Phänomenkombinationen deutlich unterschiedliche Sensitivitäten und Spezifitäten im Vergleich zum Einzelmerkmal. Als Charakteristikum für eine hochgradige Dysplasie erreichte die Zusammenstellung von „Ridge Sign und Inner Border“ eine Spezifität von 100 %. Die Sensitivität lag bei 8,5 %. Das Auftreten von „Ridge Sign und Inner Border“ war mit einem positiven Vorhersagewert von 100 % und einem negativen Vorhersagewert von 79,6 % verbunden. Der kolpophotographische Nachweis „Ridge Sign und Rag Sign“ hatte eine Spezifität von 99,7 % und eine Sensitivität von 5,3 %. Die Wahrscheinlichkeit mit der das Testergebnis richtig war, lag bei 83 % und mit der das Testergebnis falsch war bei 79,0 %. Die Spezifität für die kolposkopische Diagnose „Rag Sign und Inner Border“ betrug 100 %, die Sensitivität 4,2 %, der positive Vorhersagewert 100 % und der negative 78,9 %. Wenn alle drei Phänomene gleichzeitig auftraten, belief sich die Spezifität auf 100 % und die Sensitivität auf 3,2 %. Auch hier erreichte der positive Vorhersagewert 100 %. Der negative Vorhersagewert reduzierte sich auf 78,7 %.

Tabelle 13: CIN II/III Läsionen-Merkmalsskombinationen und Histologie

		CIN II/ III	kein CIN II/III	Gesamt
1.	„Ridge Sign+Inner Border“	8 / 8,5 %	0 / 0 %	8 / 1,9 %
2.	„Ridge Sign+Rag Sign“	5 / 5,3 %	1 / 0,3 %	6 / 1,4 %
3.	„Rag Sign+Inner Border“	4 / 4,2 %	0 / 0 %	4 / 0,9 %
4.	„Rag Sign+Ridge Sign+ Inner Border“	3 / 3,2 %	0 / 0 %	3 / 0,7 %
zu 1.	kein „Ridge Sign+Inner Border“	86 / 91,5 %	336 / 100 %	422 / 98,1 %
zu 2.	kein „Ridge Sign+Rag Sign“	89 / 94,7 %	335 / 99,7 %	424 / 98,6 %
zu 3.	kein „Rag Sign+Inner Border“	90 / 95,8 %	336 / 100 %	426 / 99,1 %
zu 4.	kein „Rag Sign+Ridge Sign+ Inner Border“	91 / 96,8 %	336 / 100 %	427 / 99,3 %
	Gesamt	94 / 100 %	336 / 100 %	430 / 100 %

Diagramm 9: Anteil der spezifischen Einzelphänomene und Kombinationen bei CIN II/III Läsionen

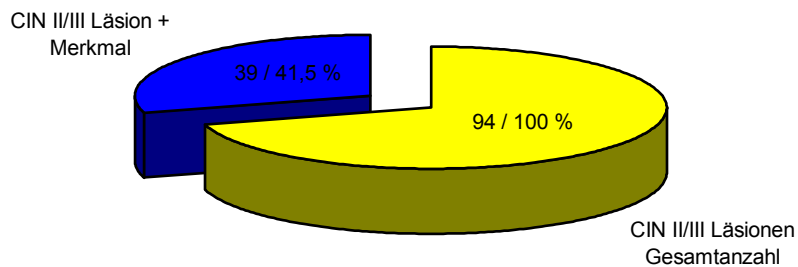


Diagramm 10: Gesamtanzahl der kolposkopisch nachgewiesenen Merkmale und Kombinationen im Verhältnis zu den einzelnen Häufigkeiten bei CIN II/III Läsionen und kein CIN

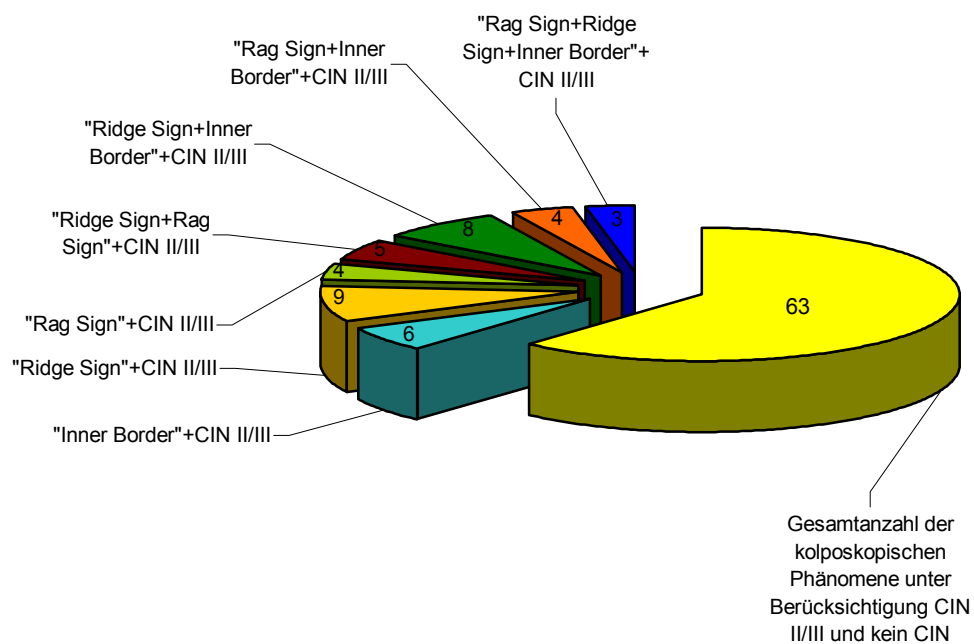
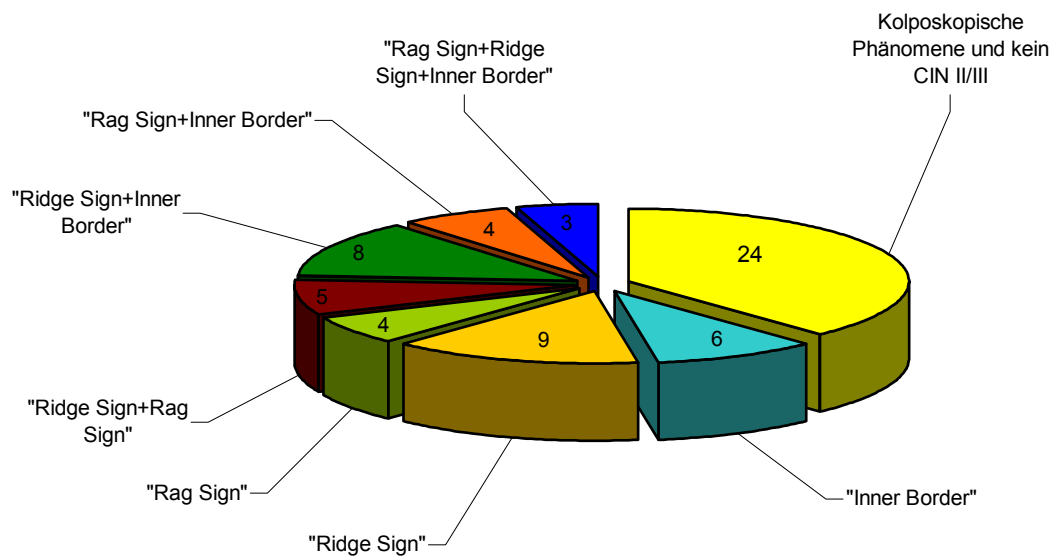


Diagramm 11: Anzahl der kolposkopisch falsch positiv nachgewiesenen Merkmale und Kombinationen ohne CIN II/III im Verhältnis zu den einzelnen Häufigkeiten positiver Merkmalsausprägung bei schwergradiger Dysplasie





#### **4. Wertigkeit der spezifischen Zeichen im Vergleich mit den konventionellen Zeichen der atypischen Transformationszone**

Die Aufgabe der Differentialkolposkopie ist es, maligne von benignen Veränderungen an der Portio zu unterscheiden. Da 20% der abnormen Befunde histologische Atypien darstellen, steht zur Diskussion, in welchem Ausmaß die Zeichen der atypischen Transformationszone mit den spezifischen Zeichen korrelieren.

##### **4.1. „Rag Sign“ - Essigweißes Epithel, Jodanfärbung, Mosaik, Punktierung, Leukoplakie, atypische Gefäße**

In den 25 Fällen, in denen ein „Rag Sign“ nachgewiesen wurde, fand sich auch 25 mal ein essigweißes Epithel. Die Jodanfärbung war bei 22 Patientinnen schlecht, bei 2 mäßig und bei 1 gut. Eine Differenzierung des Mosaik ergab den Nachweis bei 7 Frauen mit grober Struktur, 3 mal fein und 15 mal konnte kein Mosaik evaluiert werden.

Die Punktierung unterteilte sich in 9 Studienteilnehmerinnen mit grober, 2 mit feiner und 14 ohne Punktierung. Eine Leukoplakie konnte in keinem Fall bei Vorhandensein eines „Rag Sign“ gefunden werden. Atypische Gefäße wurden bei 3 Kolpophotogrammen mit dem spezifischen Zeichen gesehen.

##### **4.2. „Ridge Sign“ - Essigweißes Epithel, Jodanfärbung, Mosaik, Punktierung, Leukoplakie, atypische Gefäße**

Die Klassifizierung „Ridge Sign“ war in allen 33 Kolposkopien mit essigweißem Epithel verbunden. Nach anschließendem Auftragen einer 3% Jodlösung konnte 28 mal eine schlechte, 5 mal eine mäßige und in keinem Fall eine gute Jodfärbung beobachtet werden. Das Mosaik der abnormen Befunde der Zervix untergliederte sich in 6 Befunde mit groben, 5 mit feinen und 22 ohne Mosaik. Eine ausgeprägte Punktierung mit großem Gefäßabstand zeigten 15 Patientinnen, 3 einen feinen und 15 keine. Eine Leukoplakie wurde bei keinem Kolpophotogramm zusätzlich abgegrenzt. Auch ging die Veränderung nicht mit Gefäßatypien einher.

#### **4.3. „Inner Border“ - Essigweißes Epithel, Jodanfärbung, Mosaik, Punktierung, Leukoplakie, atypische Gefäße**

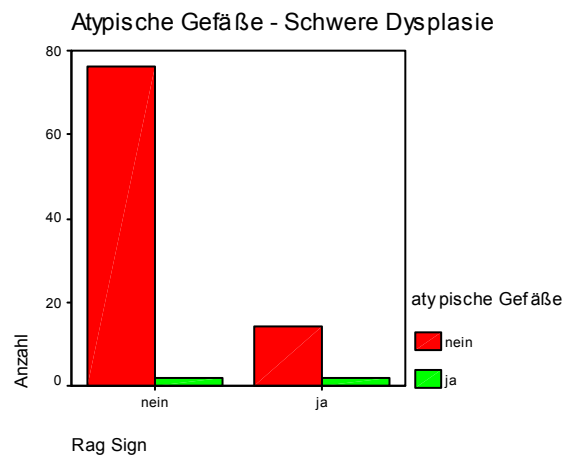
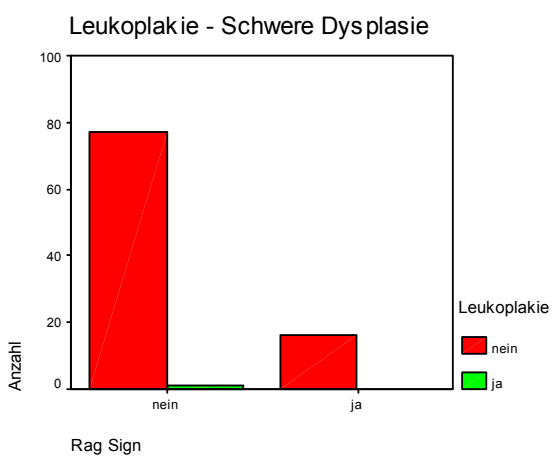
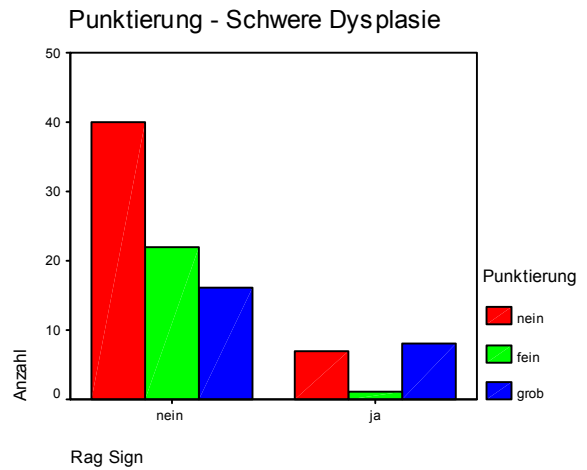
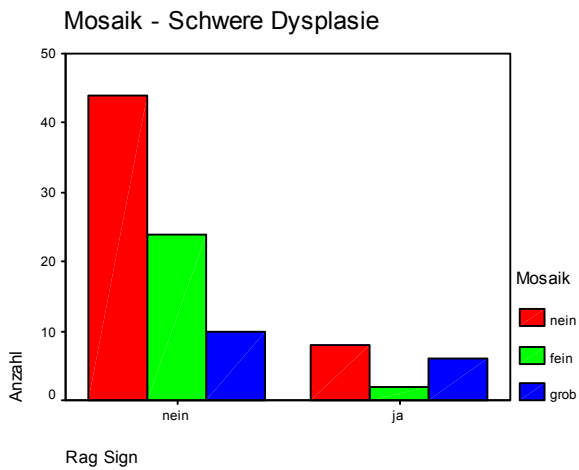
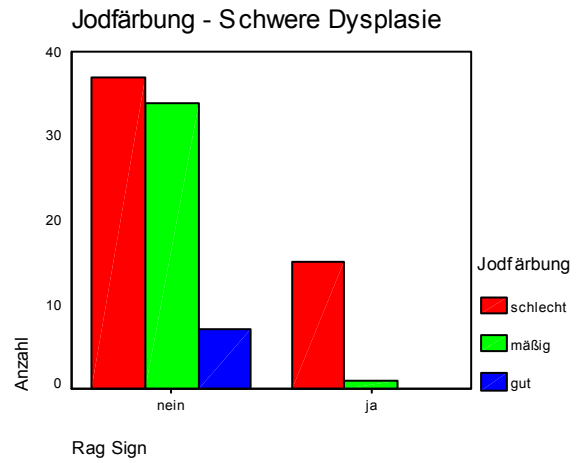
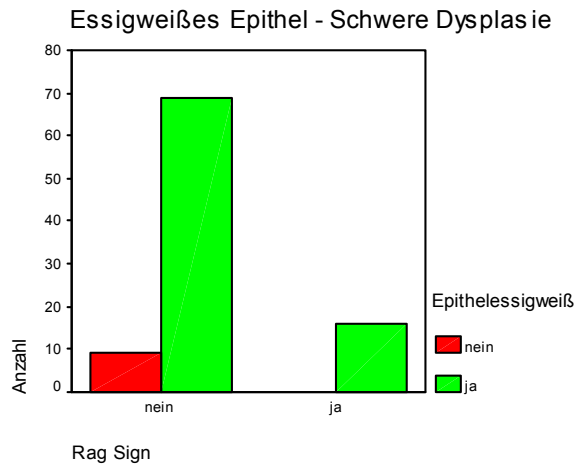
Das spezifische Zeichen „Inner Border“ korrelierte in allen 29 Fällen mit essigweißem Epithel. Die Jodanfärbbarkeit des Plattenepithels war in 19 Muttermündern stark vermindert (schlecht), 10 mal mäßig und bei keiner Patientin gut. Das Mosaik konnte in 9 Befunde mit groben, 9 mit feinen und 11 ohne unterteilt werden. Eine Punktierung differenzierte sich bei 14 Kolposkopien in grob, bei 6 in fein und bei 9 Studienteilnehmerinnen ohne Punktierung. Der Nachweis einer gleichzeitigen Leukoplakie gelang bei keiner Probandin. Atypische Gefäße begleiteten nur einmal das Auftreten eines „Inner Border“.

#### **5. Gesamtbetrachtung der spezifischen Zeichen und der Zeichen der atypischen Transformationszone bei CIN II/III Läsionen**

Das Grading der atypischen Transformationszonen kann durch die Bewertung essigweißes Epithel, Jodanfärbung, Mosaik, Punktierung, Leukoplakie, atypische Gefäße und mit Hilfe der spezifischen Zeichen erfolgen. In welchem Ausmaß bei schweren Dysplasien die spezifischen Zeichen mit der atypischen Transformationszone korrelieren, war ein weiterer wichtiger Faktor um die Aussagekraft der Kolposkopie zu verstärken.

##### **5.1. „Rag Sign“ und die Zeichen der atypischen Transformationszone bei CIN II/III Läsionen**

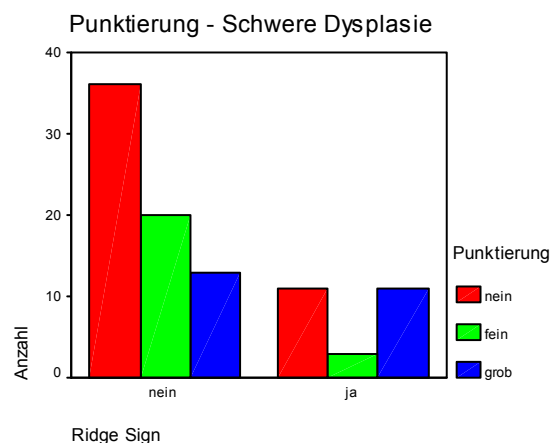
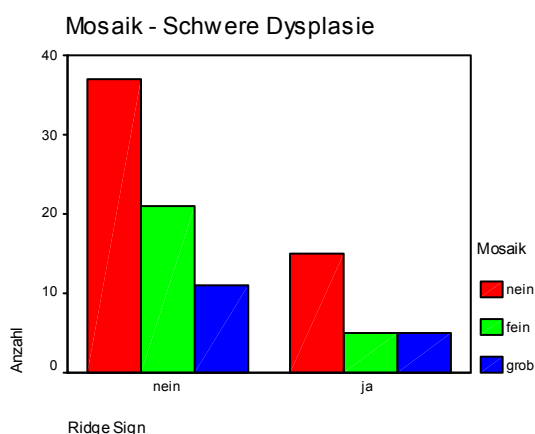
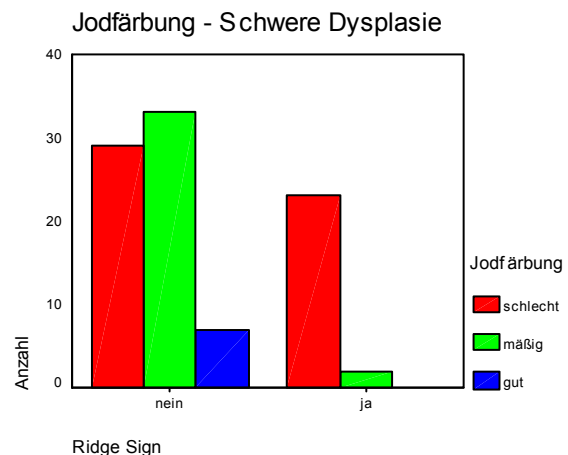
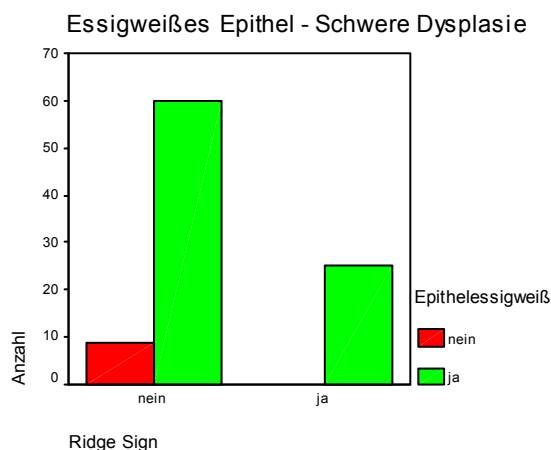
Von insgesamt 25 Patientinnen bei denen kolposkopisch das Merkmal „Rag Sign“ diagnostiziert wurde, konnte bei 16 Studienteilnehmerinnen eine schwere Dysplasie nachgewiesen werden. In allen 16 Fällen (100%) war essigweißes Epithel gleichzeitig vorhanden. Bei der Jodanfärbung wurden 15 Befunde (93,7%) mit schlechter, 1 mit mäßiger (6,2%) und keiner (0%) mit guter beobachtet. 6 Probanden verfügten über grobes Mosaik (37,5%), 2 über feines (12,5%) und 8 über einen negativen Score (50%). Die Punktierung belief sich auf 8 Frauen mit grober (50%), 1 mit feiner (6,2%) und 7 ohne dieses Zeichen der atypischen Transformationszone (43,7%). Keine Leukoplakiedifferenzierung konnte erhoben werden (0%). Atypische Gefäße waren 2 mal (12%) simultan mit einem „Rag Sign“ vertreten.

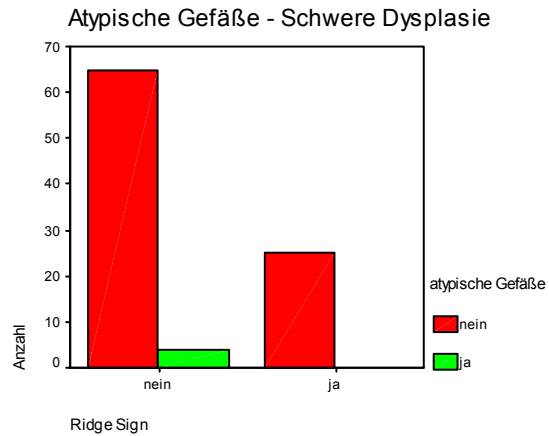
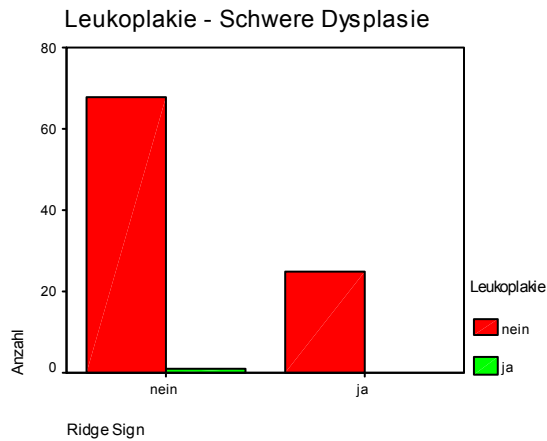


## 5.2. „Ridge Sign“ und die Zeichen der atypischen Transformationszone bei CIN

### II/III Läsionen

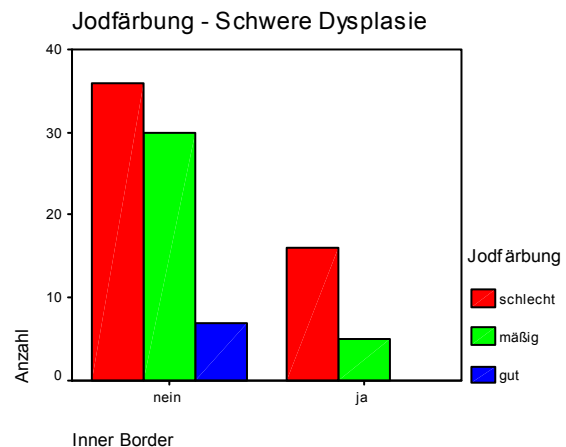
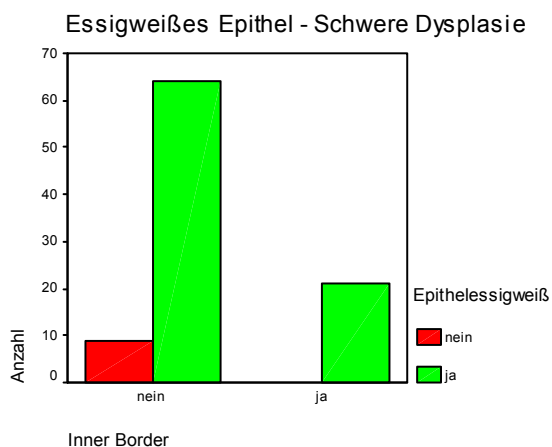
Insgesamt betrachtet konnte ein „Ridge Sign“ in 33 Kolpophotogrammen gefunden werden. Speziell resultierte daraus der Nachweis eines „Ridge Sign“ bei 25 Patientinnen mit hochgradiger Dysplasie. Das spezifische Merkmal „Ridge Sign“ stand in allen 25 Fällen (100%) mit essigweißem Epithel im Kontext. In der Jodanfärbung wurden 23 CIN II/III Läsionen mit schlecht verifiziert (92%), 2 mit mäßig (8%) und keine mit gut (0%). Ein Mosaik war in der Struktur 5 mal grob (20%), 5 mal fein (20%) und 15 mal nicht nachweisbar (60%). Die Punktierung untergliederte sich in 11 Fälle mit grober (44%), 3 mit feiner (12%) und 11 ohne (44%) Punktierung. Eine Leukoplakie konnte in keiner Kolposkopie gleichzeitig gefunden werden (0%). Auch atypische Gefäße waren nicht gleichzeitig diagnostiziert wurden.

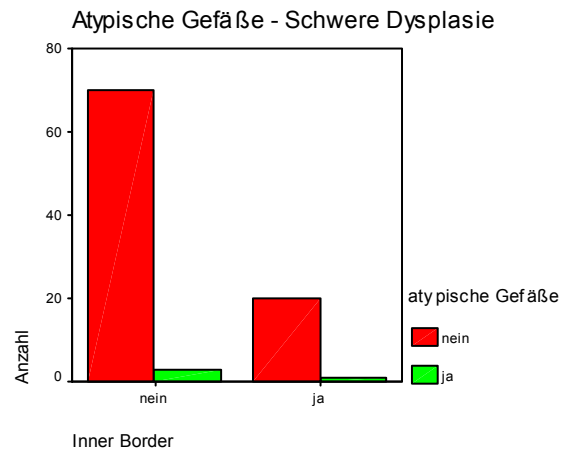
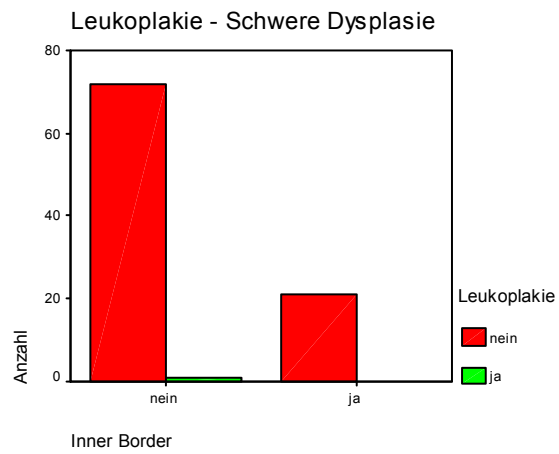
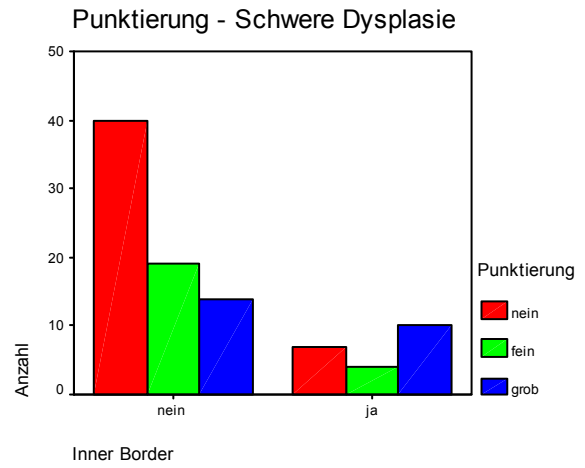
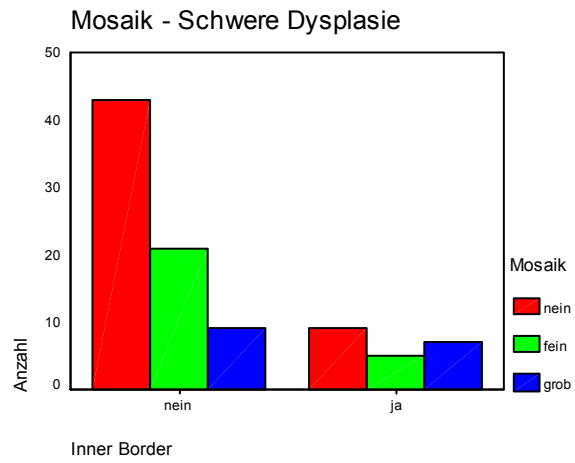




### 5.3. „Inner Border“ und die Zeichen der atypischen Transformationszone bei CIN II/III Läsionen

Das Kriterium „Inner Border“ und gleichzeitig eine hochgradige Dysplasie in der histologischen Aufarbeitung wurde bei 21 Patientinnen beobachtet. Die kolposkopische Diagnose des spezifischen Merkmals erreichte in allen 21 Befunden (100%) eine Übereinkunft mit essigweißem Epithel. Das Testergebnis für die Jodanfärbung unterteilte sich in 16 mal schlecht (76,2%), 5 mal mäßig (23,8%) und 0 mal in gut (0%). Es wurde ein grobes Mosaik bei 7 Frauen (33,3%), ein feines bei 5 (23,8%) und bei 9 (42,9%) kein Mosaik gleichzeitig mit dem spezifischen Merkmal charakterisiert. Eine Punktierung klassifizierte 10 Teilnehmerinnen (47,6%) mit grob, 4 mit fein (19%) und 7 ohne die Diagnose (33,3%). Die Leukoplakie korrelierte in keiner schweren Dysplasie mit einem „Inner Border“ (0%). In der Kohorte wurden 1 mal atypische Gefäße (4,8%) bei gleichzeitig vorhandenen Zeichen evaluiert.



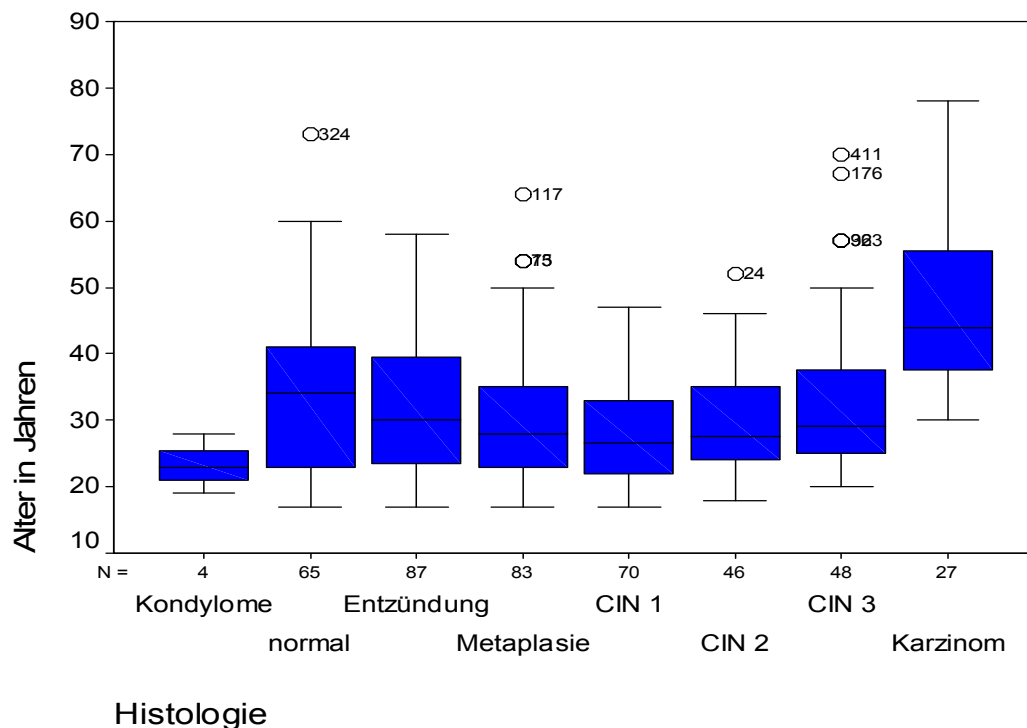


## 6. Korrelation der Phänomene mit dem Patientenalter

### 6.1. Allgemeine Altersverteilung in den histomorphologischen Befunden

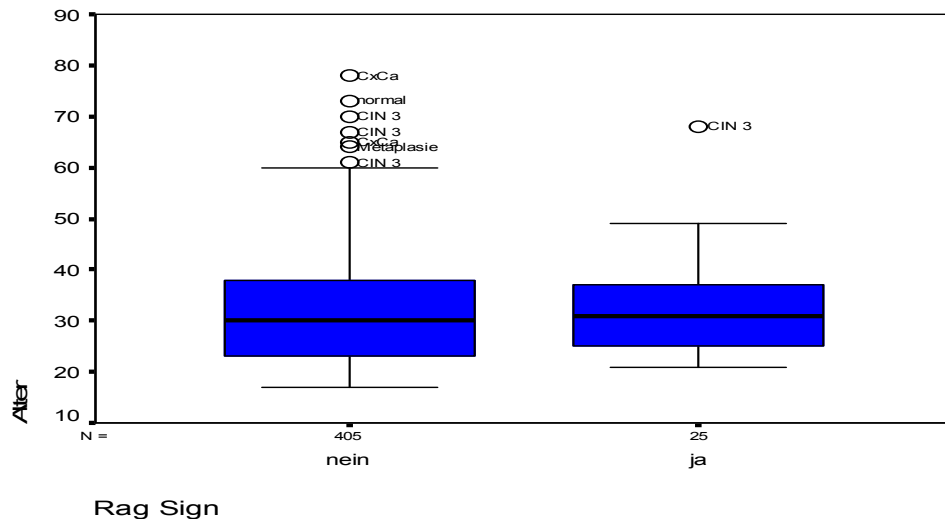
Im Rahmen der Studie wurden Kolpophotogramme von Patientinnen im Alter von 17 bis 78 Jahren verglichen. Der Altersmedian lag bei 32 Jahren und 69,8% der Frauen waren zwischen 21 und 40 Jahren. Die häufigste histologische Diagnose waren mit 55,6% nichtdysplastische Veränderungen, wobei unter dieser Kategorie die morphologischen Befunde normal, Entzündung, Metaplasie und Kondylome zusammengefasst wurden. Am zweithäufigsten folgten schwergradige Dysplasien (CIN II / CIN III) 21,9%, anschließend leichtgradige Dysplasien 16,3% und als letztes das Cervixkarzinom mit 6,3%.

Betrachtet man die Altersverteilung in den einzelnen Histologien zeigt sich, dass Patientinnen mit Cervixkarzinom älter waren als Frauen mit Dysplasien der unterschiedlichen Ausprägungen oder Patienten ohne Dysplasie. Der Altersmedian für Cervixkarzinom lag bei 44 Jahren, für CIN II / CIN III bei 29 Jahren, für CIN I bei 26,5 Jahren, für Metaplasie bei 28 Jahren, für Kondylom bei 23, für Entzündung bei 30 und bei der Diagnose normal bei 34 Jahren. Die jüngste Patientin mit Cervixkarzinom war 30 Jahre und die älteste 78 Jahre alt. Die 25. und 75. Perzentile für Zervixkarzinompatienten lag bei 37 und 58 Jahren.



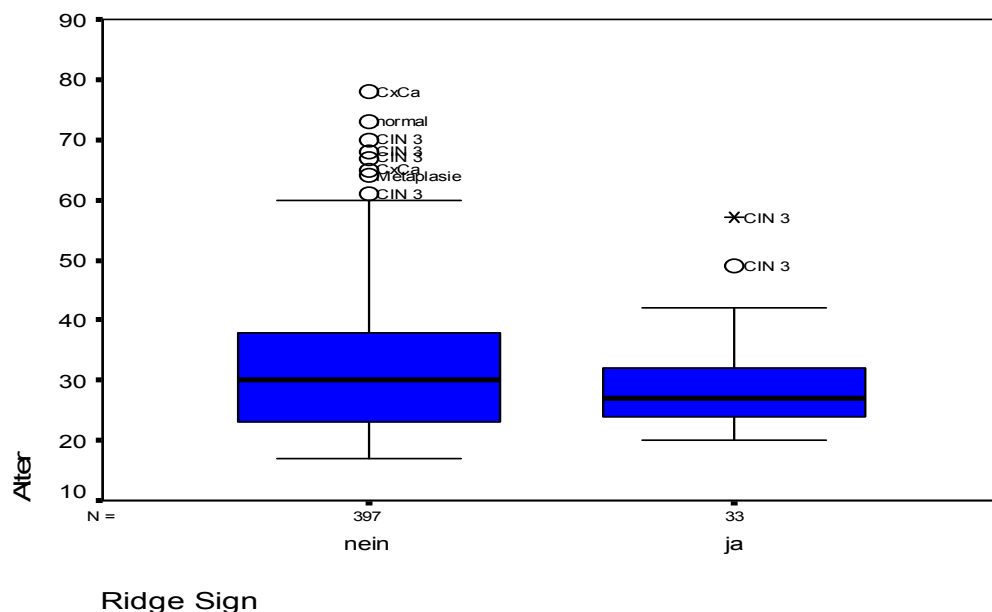
### 6.1.1 „Rag sign“ – Patientenalter

Das „Rag Sign“ war kolposkopisch nicht signifikant in einer Altersgruppe zu finden. Der Altersmedian für Patienten mit „Rag Sign“ betrug 31 Jahre und ohne 30 Jahre. Die jüngste Frau mit „Rag Sign“ war 21 und die älteste 68 Jahre. Die 25. Perzentile lag bei 24,5 Jahren und die 75. Perzentile bei 37,5 Jahren.



### 6.1.2 „Ridge Sign“- Altersverteilung

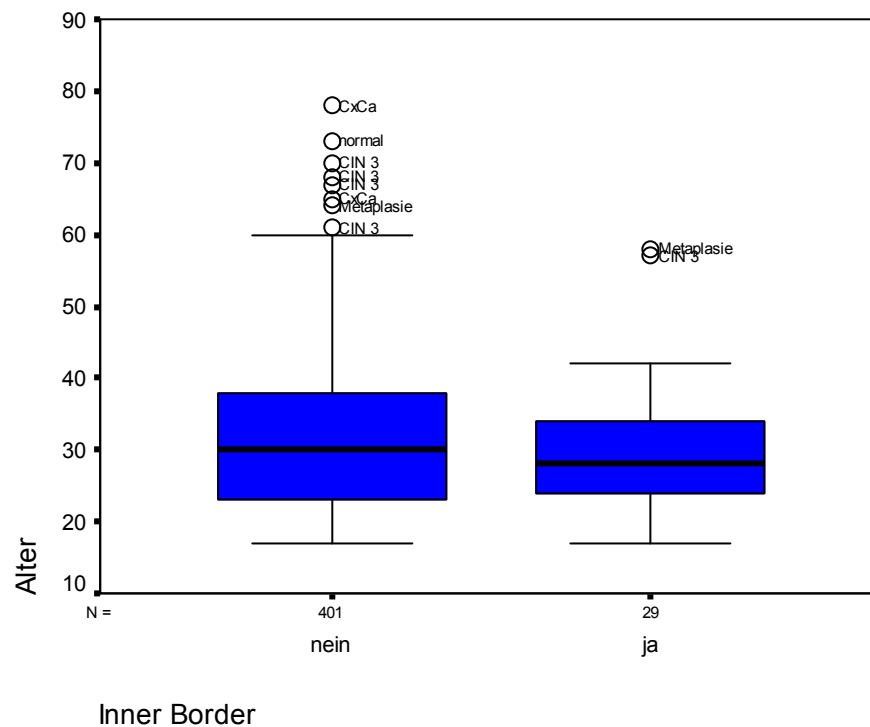
Der kolposkopische Befund „Ridge Sign“ trat zwar häufiger bei jüngeren Patientinnen auf, eine Signifikanz war jedoch nicht verifizierbar. So lag der Altersmedian bei 27 Jahren bei Frauen mit „Ridge Sign“ und bei 30 Jahren bei Studienteilnehmerinnen ohne „Ridge Sign“. Die jüngste Patientin mit „Ridge Sign“ war 20 und die älteste 57 Jahre. Die Verteilung betrug 25. Perzentile 23,5 Jahre und 75. Perzentile 32,5 Jahre.





### 6.1.3 „Inner Border“ – Altersverteilung

Auch das spezifische Zeichen „Inner Border“ kam häufiger bei jüngeren Frauen vor, ohne dass sich jedoch eine signifikante Unterscheidung herausstellte. Der Altersmedian ergab 28 Jahre für Studienteilnehmerinnen mit dem Merkmal und ohne 30 Jahre. Die jüngste Patientin mit „Inner Border“ war 17 Jahre und die älteste 58 Jahre. Die 25. Perzentile betrug 24 Jahre und die 75. Perzentile 35,5 Jahre.



## **7. Der Nachweis von Humanen Papillomviren**

Die zervikalen Abstriche von 430 Patientinnen wurden auf die Häufigkeit des Auftretens von Humanen Papillomviren untersucht. Wir unterschieden zunächst folgende Möglichkeiten des HPV – Status: high risk positiv, low risk positiv, low risk negativ (virus negativ) und „missing data“(keine Angabe). In die letzte Gruppe wurden Zervixabstriche eingeordnet, die aufgrund zu geringer Zellzahl nicht auswertbar waren, sowie solche, die ein fragliches Ergebnis aufgewiesen hatten. Das war bei 44 Frauen der Fall (10,2 %). Es blieben 386 auswertbare Abstriche (89,8%). Die HPV-positive-Gruppe unterteilte sich in 155 Patientinnen (36 %) mit HPV high risk Status, 16 Abstriche (3,7%) mit HPV low risk Status und 215 Fälle (50%) mit virus negativen HPV-Status.

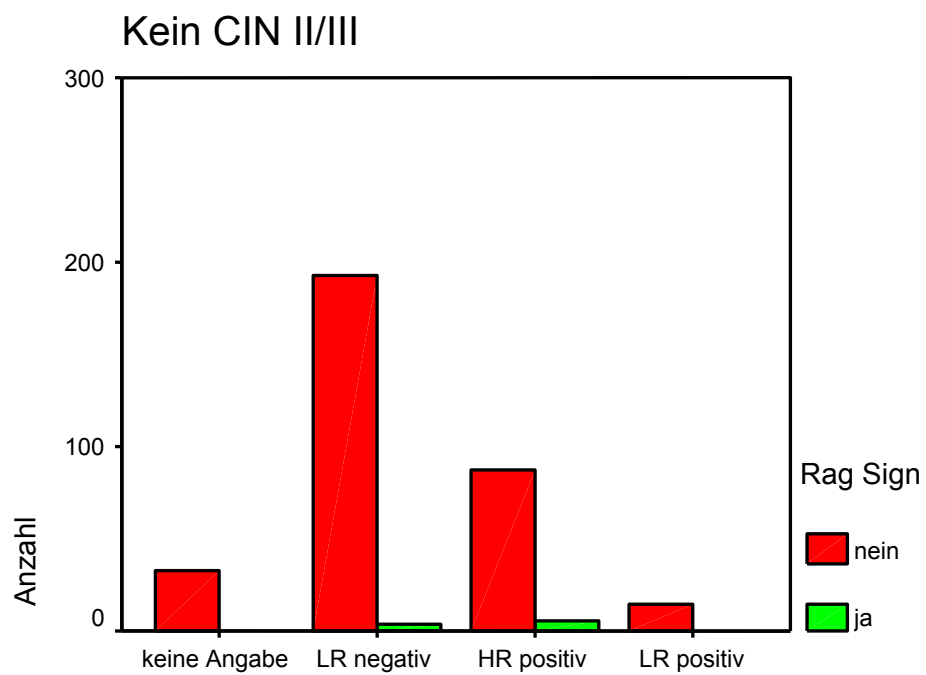
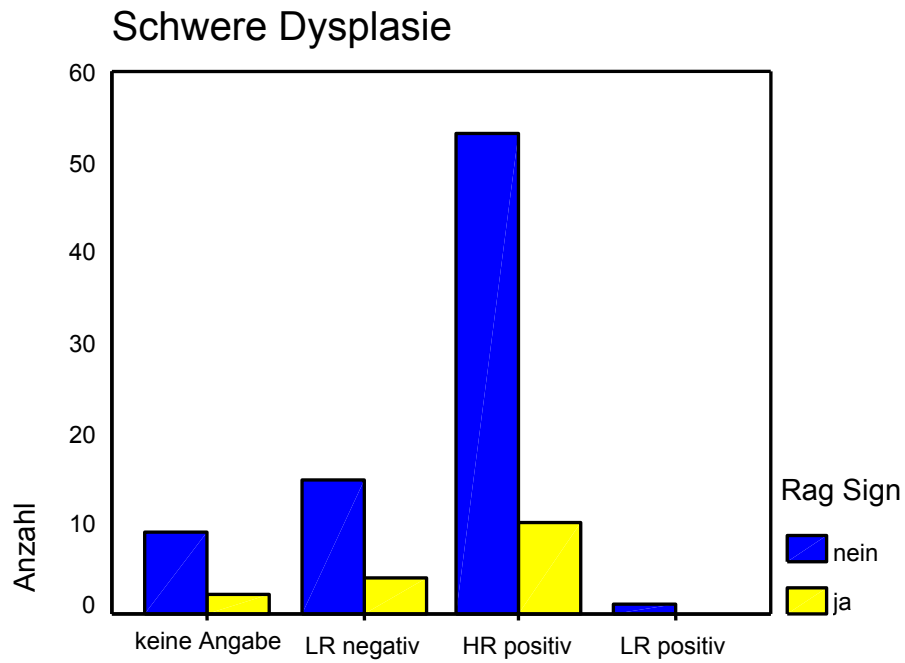
### **7.1. Die morphologischen Phänomene und die HPV – Ergebnisse**

Bei den 94 Frauen mit einer CIN II / CIN III – Läsion waren 63 high risk positiv (67 %). Die anderen Befunde unterteilten sich in 1 Patientin mit low risk positiv (1 %), 19 Virus negative Fälle (20,2 %) und 11 „missing data“ (11,7 %). In den 336 Fällen, wo keine schwere Dysplasie eruiert wurde waren 92 high risk positiv (27,4 %), 15 low risk positiv (4,5 %), 196 Virus negativ (58,3 %) und 33 Abstriche (9,8 %) ergaben keine Angabe.

#### **7.1.1 „Rag Sign“ und der Nachweis von Humanen Papillomviren**

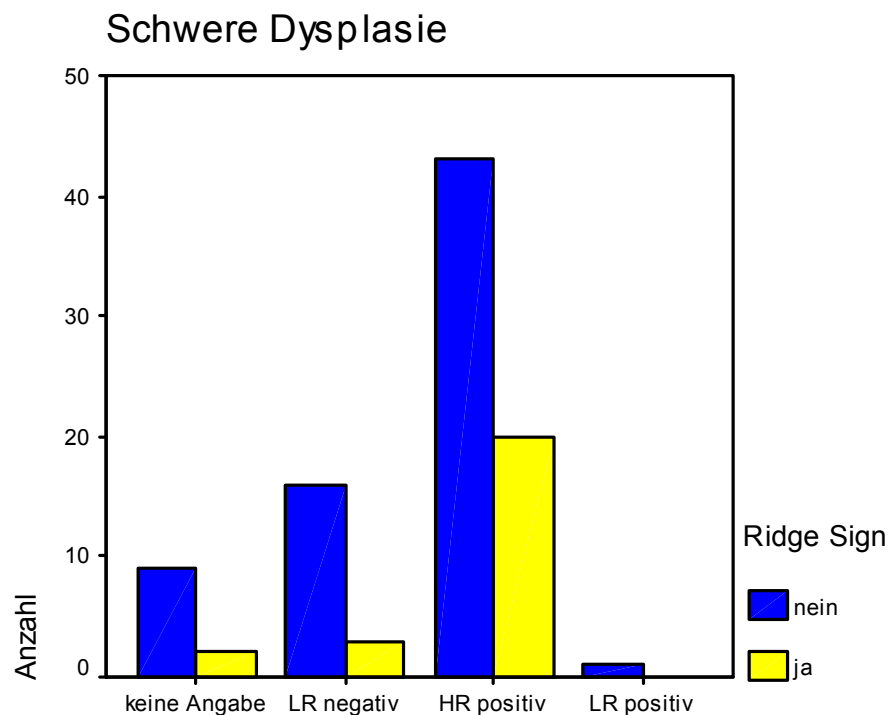
Von 25 Patientinnen wurde kolposkopisch das Merkmal „Rag Sign“ nachgewiesen.

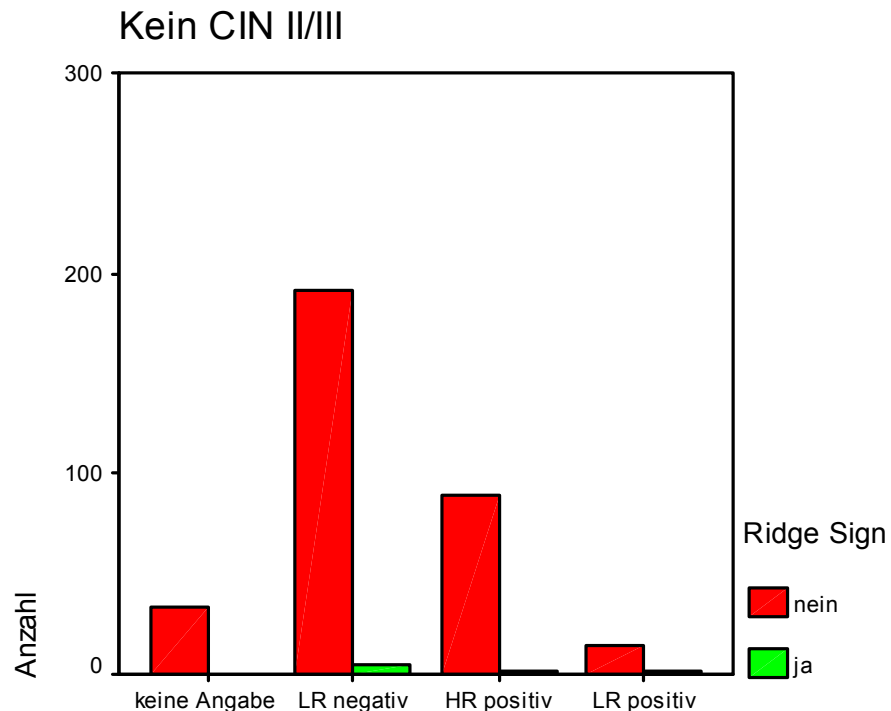
Bei 16 Frauen war histologisch eine CIN II/III Läsion diagnostiziert worden. In 10 Fällen 62,5% (% von „Rag Sign“), 15,9% (% von high risk) und 10,6% (% der Gesamtzahl CIN II/III)) konnte ein HPV high risk Typ verifiziert werden. Eine low risk Infektion wurde nicht festgestellt. des Weiteren fanden sich 4 Virus negative Befunde 25,0% (% von „Rag Sign“), 21,1% (% von Virus negativ) und 4,3% (% der Gesamtzahl CIN II/III) sowie 2 Patientinnen ohne Daten 12,5% (% von „Rag Sign“), 18,2% (% ohne Daten) und 2,1% (% der Gesamtzahl CIN II/III). Bei 9 Frauen war keine schwere Dysplasie histomorphologisch erkennbar. In dieser Kohorte ergaben sich 5 Befunde mit high risk Typ, welches 55,6% (% von „Rag Sign“), 5,4% (% von high risk) und 1,5% (% der Gesamtzahl ohne schwere Dysplasie) darstellt sowie 4 mal Virus negativ 44,4% (% von „Rag Sign“), 2,0% (% von Virus negativ) und 1,2% (% der Gesamtzahl ohne schwere Dysplasie).



### 7.1.2 „Ridge Sign“ und der Nachweis von Humanen Papillomviren

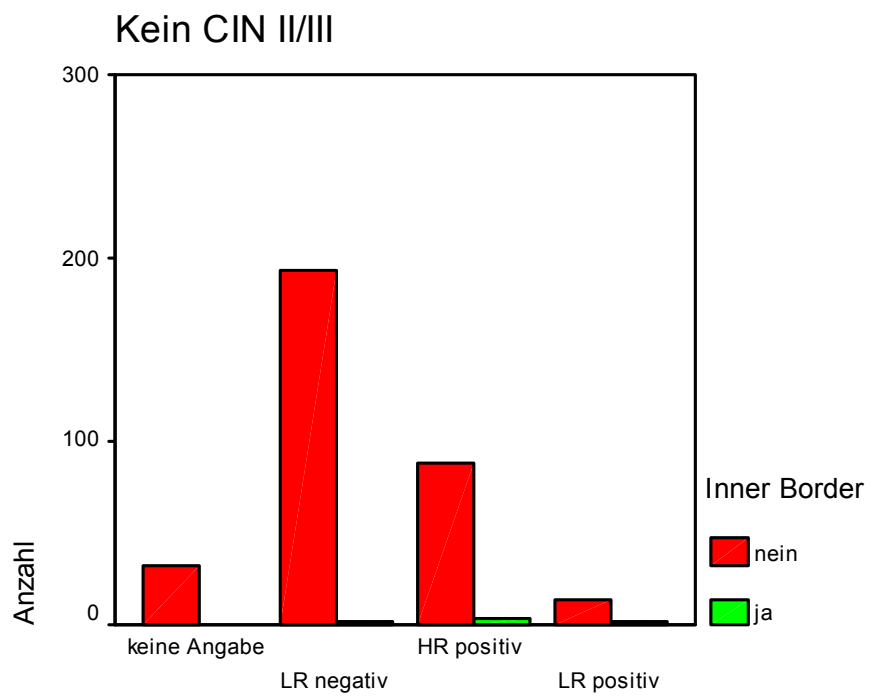
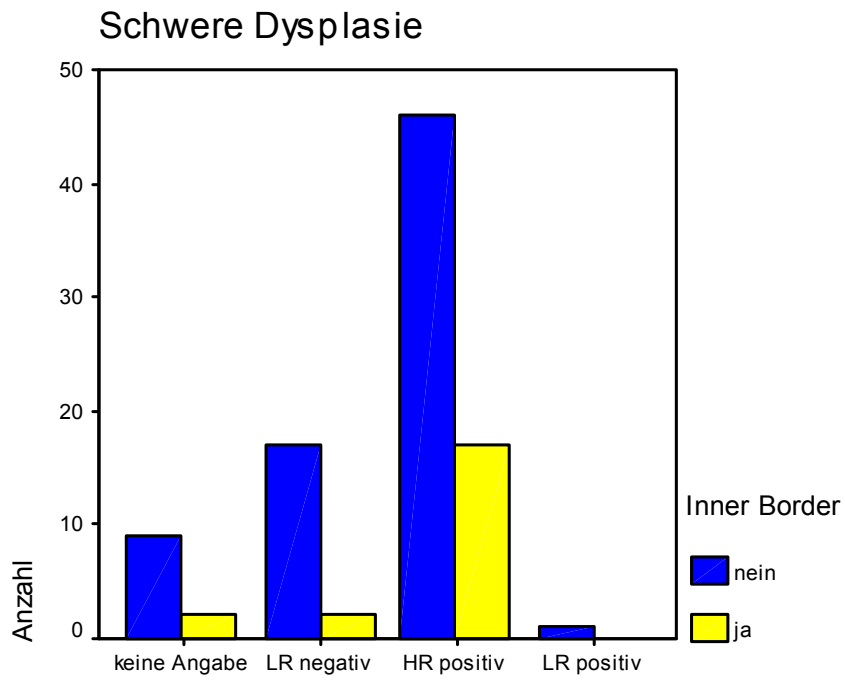
Das kolposkopische Merkmal „Ridge Sign“ wurde 33mal gefunden. Bei 25 Frauen resultierte daraus histologisch eine CIN II/III Läsion. Bei 20 Patientinnen 80% (% von „Ridge Sign“), 31,7% (% von high risk) und 21,3% (% der Gesamtzahl CIN II/III) konnte eine high risk HPV Infektion nachgewiesen werden. Eine low risk Infektion war in dieser Population nicht vorhanden. Der Virus negativen Kohorte wurden 3 Befunde zugeordnet 12% (% von „Ridge Sign“), 15,8% (% von Virus negativ) und 3,2% (% der Gesamtzahl CIN II/III). Patientinnen ohne Virusdaten waren in dieser Gruppe 2 mal vorhanden, 8,0% (% von „Ridge Sign“), 18,2% (% ohne Daten) und 2,1% (% der Gesamtzahl CIN II/III). In 8 Fällen war keine schwere Dysplasie diagnostiziert worden. Diese Gruppe wies 2 Frauen mit high risk Typ auf 25% (% von „Ridge Sign“), 2,2% (% von high risk) und 0,6 % (% der Gesamtzahl ohne schwere Dysplasie) sowie 1 Frau mit low risk Infektion 12,5 (% von „Ridge Sign“), 6,7% (% von low risk) und 0,3 % (% der Gesamtzahl ohne schwere Dysplasie) und des weiteren 5 mal Virus negativ 62,5 (% von „Ridge Sign“), 2,6% (% von Virus negativ) und 1,5 % (% der Gesamtzahl ohne schwere Dysplasie).





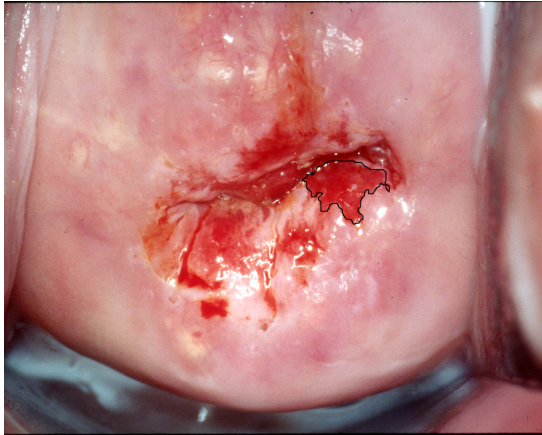
### 7.1.3 „Inner Border“ und der Nachweis von Humanen Papillomviren

Das kolposkopische Phänomen „Inner Border“ wurde mal 29 diagnostiziert. In 21 Fällen war morphologisch eine schwere Dysplasie gesichert worden. In 17 Fällen 81,0% (% von „Inner Border“), 27,0% (% von high risk) und 18,1% (% der Gesamtzahl CINII/III) konnte ein HPV high risk Typ nachgewiesen werden. Eine low risk Infektion wurde nicht festgestellt. Ein Virus negativer Befund fand sich bei 2 Patientinnen, 9,5% (% von „Inner Border“), 10,5% (% von Virus negativ) und 2,1% (% der Gesamtzahl CIN II/III). Bei 2 Frauen ließ sich kein HPV-Befund eruieren. In 8 Untersuchungen war keine schwere Dysplasie verifiziert worden. Hier ergaben sich 4 Patientinnen mit high risk Typ, was 50% (% von „Inner Border“), 4,3% (% von high risk) und 1,2% (% der Gesamtzahl ohne schwere Dysplasie) bedeutet sowie 2 mal low risk positiv 25% (% von „Inner Border“), 13,3% (% von low risk) und 0,6% (% der Gesamtzahl ohne schwere Dysplasie). 2 Virus negative Befunde teilten sich in 25% (% von „Inner Border“), 1,0% (% von Virus negativ) und 0,6% (% der Gesamtzahl ohne schwere Dysplasie) auf.

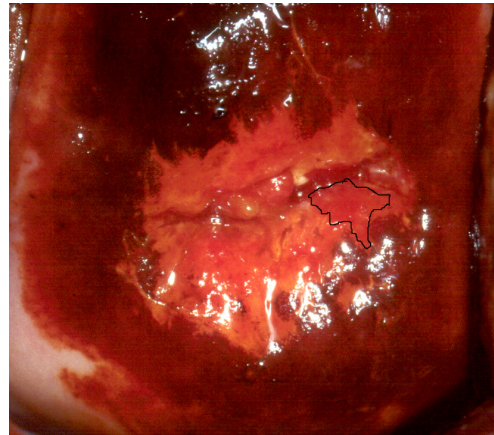


## 8. Kolposkopiebefunde ausgewählter Patientinnen mit den spezifischen Merkmalen

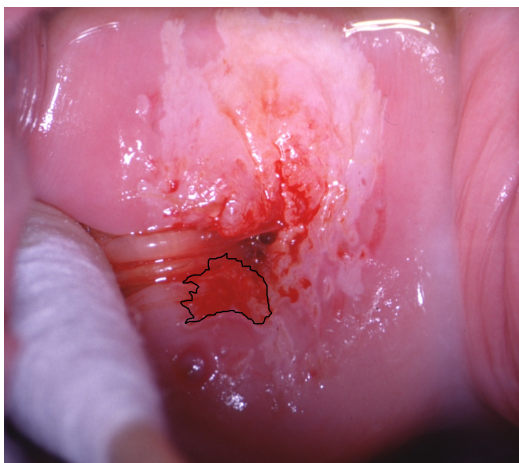
### 8.1. Kolpophotogramme und „Rag Sign“



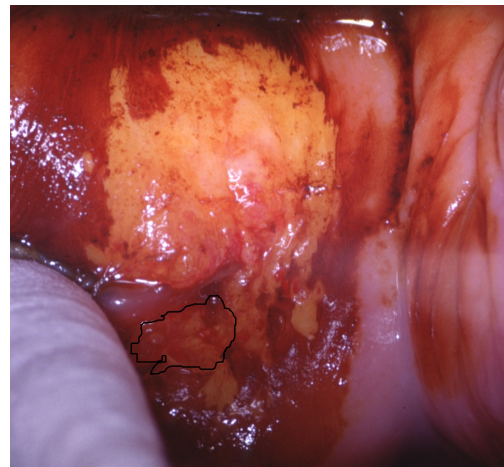
Kolpophotogramm nach Essigprobe



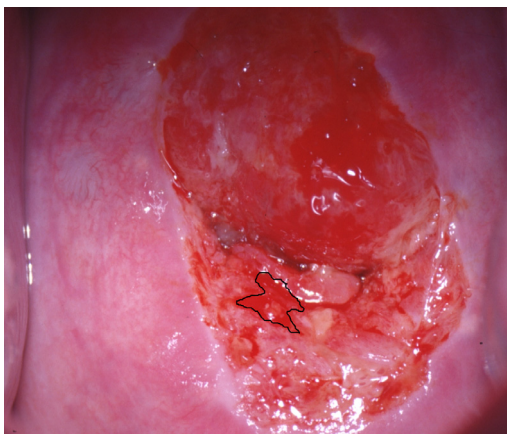
Kolpophotogramm nach Jodprobe



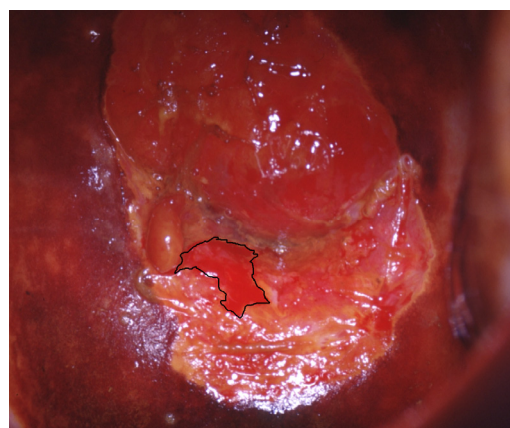
Kolpophotogramm nach Essigprobe



Kolpophotogramm nach Jodprobe



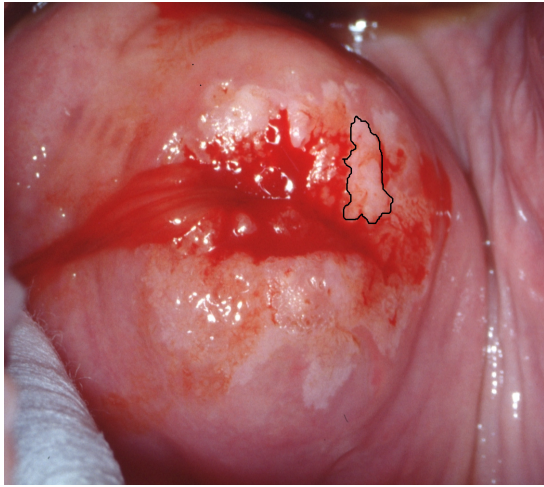
Kolpophotogramm nach Essigprobe



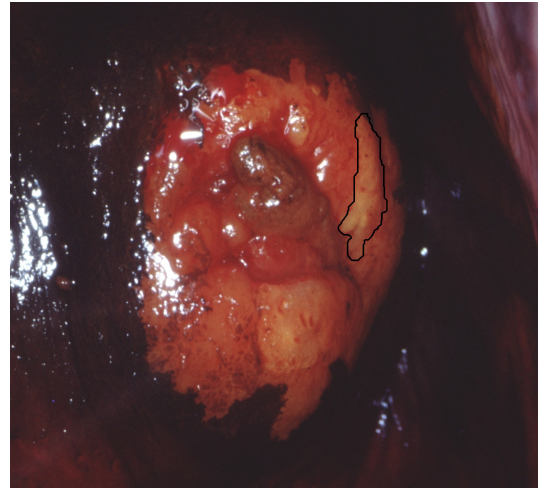
Kolpophotogramm nach Jodprobe



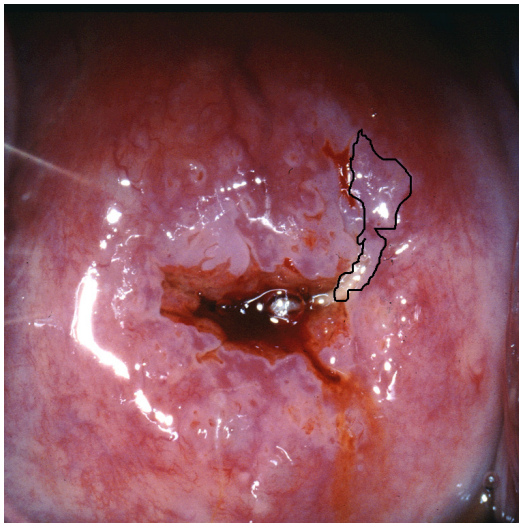
## 8.2. Kolpophotogramme und „Ridge Sign“



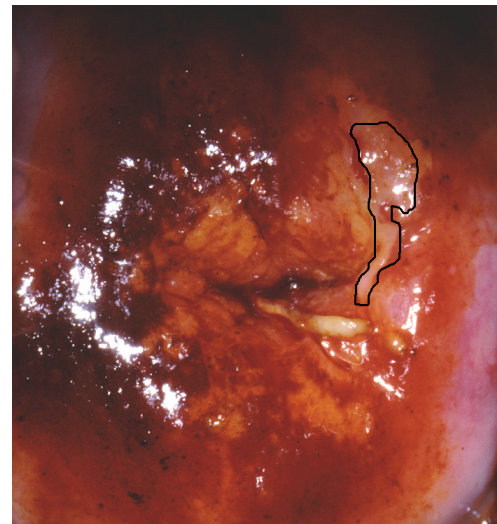
Kolpophotogramm nach Essigprobe



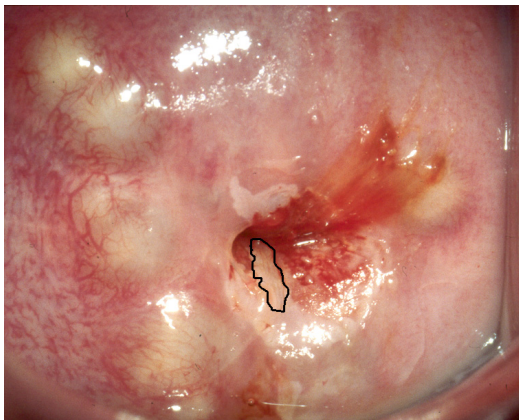
Kolpophotogramm nach Jodprobe



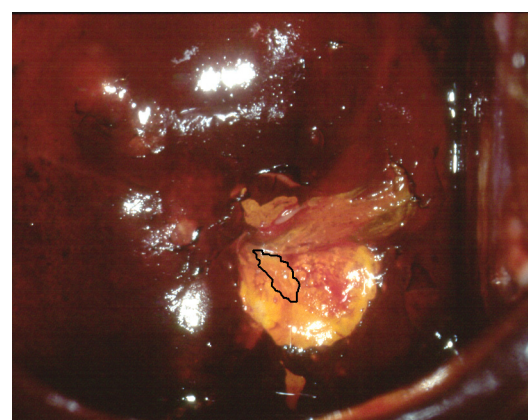
Kolpophotogramm nach Essigprobe



Kolpophotogramm nach Jodprobe



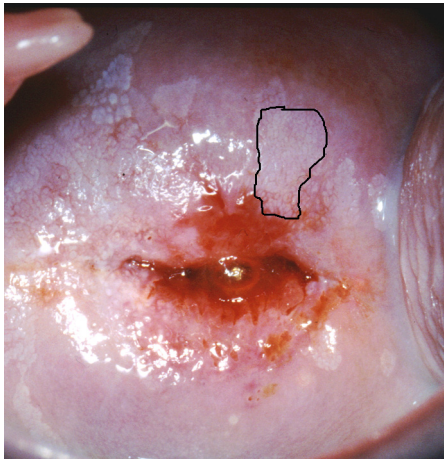
Kolpophotogramm nach Essigprobe



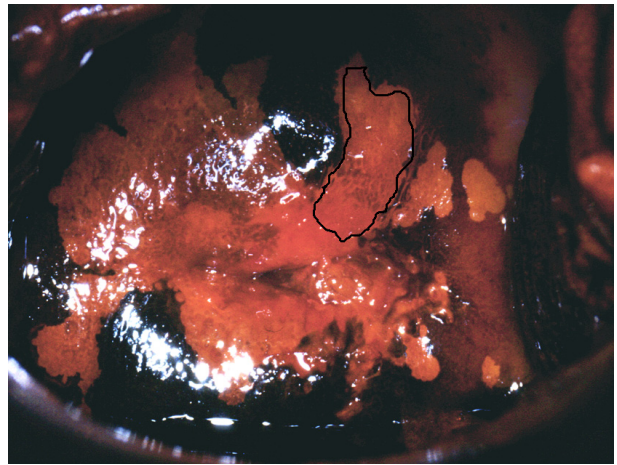
Kolpophotogramm nach Jodprobe



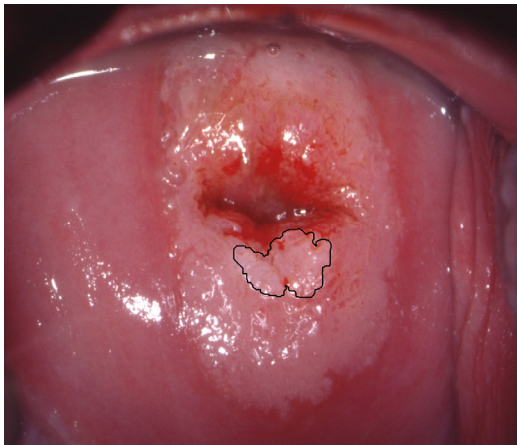
### 8.3. Kolpophotogramme und „Inner Border“



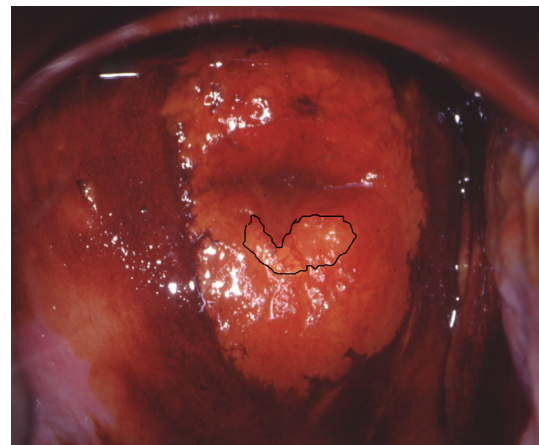
Kolpophotogramm nach Essigprobe



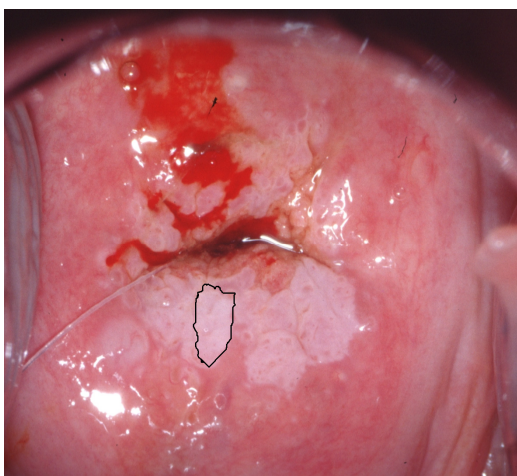
Kolpophotogramm nach Jodprobe



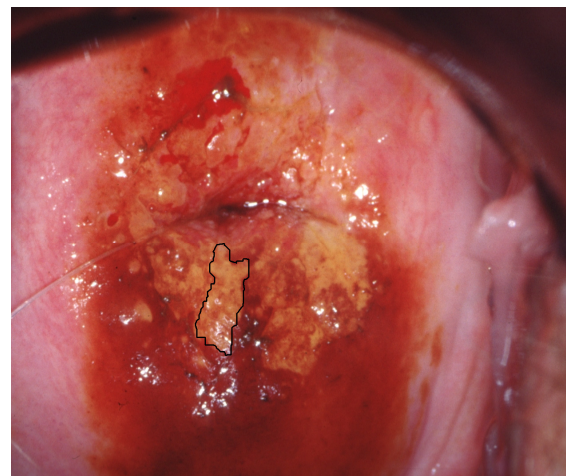
Kolpophotogramm nach Essigprobe



Kolpophotogramm nach Jodprobe



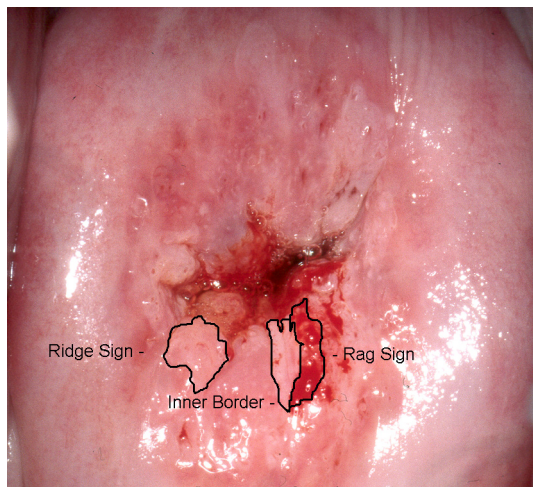
Kolpophotogramm nach Essigprobe



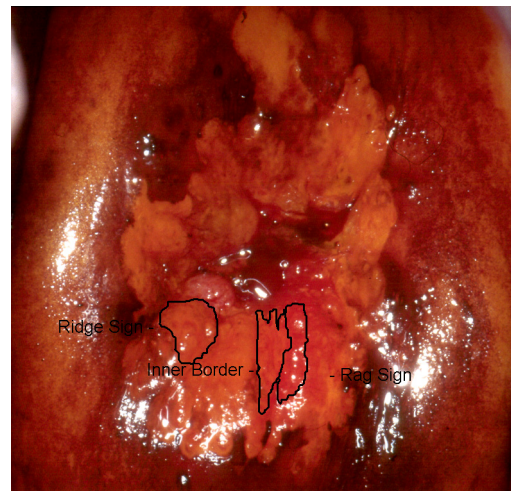
Kolpophotogramm nach Jodprobe



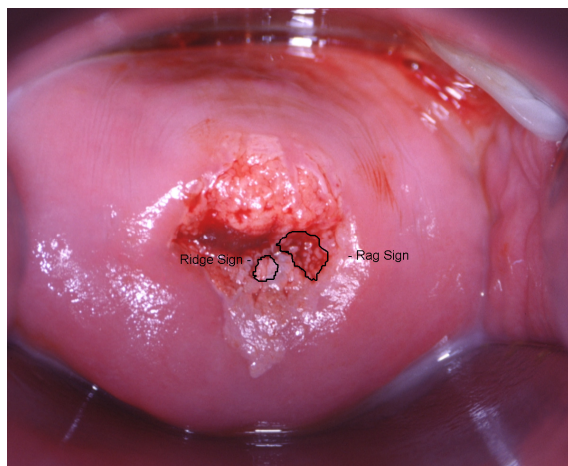
## 8.4. Kolpophotogramme mit mehreren spezifischen Merkmalen



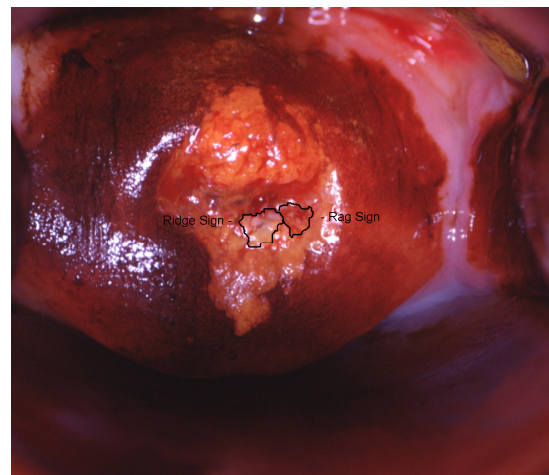
Kolpophotogramm nach Essigprobe



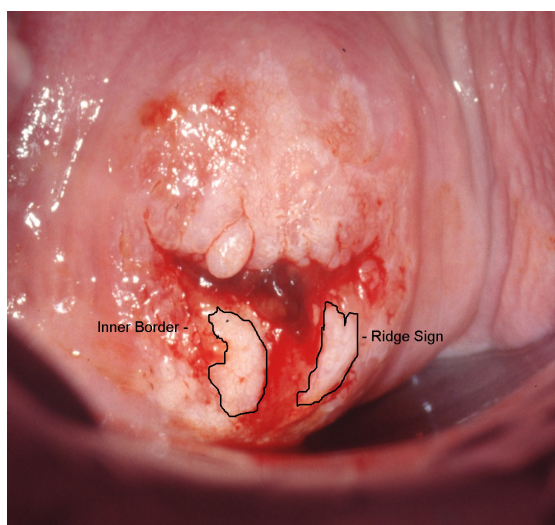
Kolpophotogramm nach Jodprobe



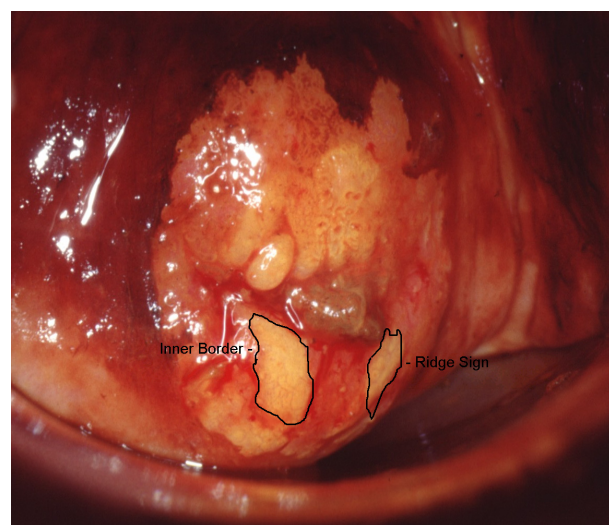
Kolpophotogramm nach Essigprobe



Kolpophotogramm nach Jodprobe



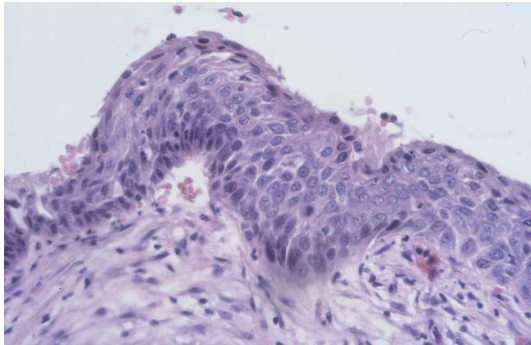
Kolpophotogramm nach Essigprobe



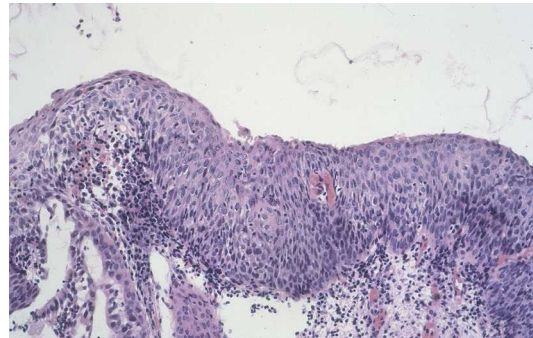
Kolpophotogramm nach Jodprobe



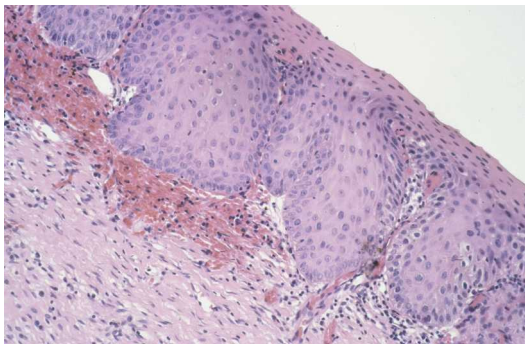
## 9. Histologische Befunde ausgewählter Patientinnen



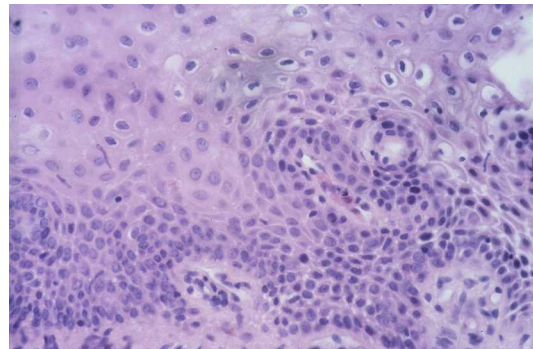
Mittel- bis schwergradige Epitheldysplasie im Sinne einer CIN II/III Läsion



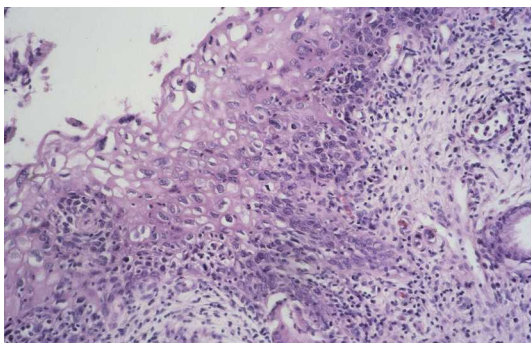
Dominierende CIN II Läsion mit koilozytischen Atypien, herdförmig CIN III Läsion nicht ausschließbar, ferner Areale unreifer Metaplasien



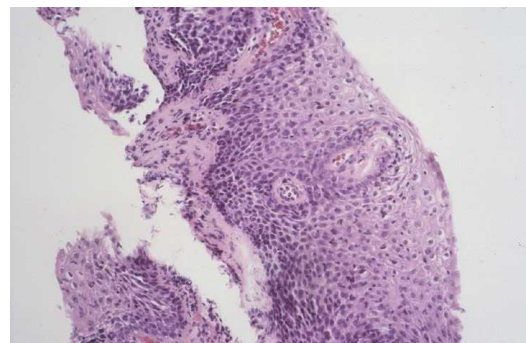
Hyperplasie der basalen Zellschichten mit Nachweis atypischer Zellen. Diese lassen z. T. hyperchromatische Kerne erkennen. Insgesamt ist ein Schichtungsverlust des Epithels sichtbar. Mäßige chronische Entzündungsinfiltration. CIN II Läsion.



Biopat. Schleimhaut aus der Transformationszone. Akanthotisch verbreitetes metaplastisches Plattenepithel mit mäßiger Basalhyperplasie und geringgradigen Zellkernatypien in oberflächennahen Schichten des Epithels, vereinzelt koilozytische Atypien. Unreife Metaplasie, fokal CIN I.



Schleimhaut aus der Zervix mit metaplastischen Plattenepithel. Dieses zeigt größtenteils die Struktur einer CIN I Läsion. mit stark ausgeprägten koilozytischen Atypien. Abschnittsweise CIN II Läsion.



Herdförmige Plattenepithelmetaplasien und chronisch rezidivierende geringe entzündliche Veränderungen. Keine Dysplasie, keine Malignität.

## IV. Diskussion

### 1. Früherkennungsuntersuchungen – die Kolposkopie als Screeningmethode

Ein Grund für die Rückläufigkeit der Zervixkarzinominzidenz und –mortalität ist die Etablierung von Früherkennungsuntersuchungen (Landis et al., 1999, Quinn et al., 1999). Im Jahre 1925 entwickelte Hans Hinselmann (Hamburg) das erste Kolposkop. Anfangs konnte sich die Kolposkopie als Untersuchungsmethode nur langsam durchsetzen. Bereits im Jahre 1942 hat W. Stoeckel jedoch in der Sitzung der Berliner Gynäkologischen Gesellschaft auf die Bedeutung der Kolposkopie für die Diagnose und Therapie des Portiokarzinoms hingewiesen. Da die Kolposkopie beim Untersucher einmal beträchtliche Erfahrung voraussetzt (Navratil 1965, Stafl, Mattingly, 1973) und zum anderen eine wirklich gute Dokumentation von Befunden, geriet sie primär gegenüber der Zytologie mit ihrer einfachen Auswertung durch zytologische Zentren ins Hintertreffen.

Eine retrospektive Auswertung von 3000 Patientinnen, in der Kolposkopie, Biopsie und Zytologie unabhängig voneinander verglichen wurden, zeigte die schwierige Beurteilung des Kolposkopiebefundes (Ceccini et al., 1997). Es wurde nach kolposkopischen Gradingkriterien gesucht, die das Erkennen einer schweren Dysplasie ermöglichten (Wespi, 1986, Kolstadt u. Stafl, 1977). Bisher konnten diese Zeichen nicht mit ausreichender Sicherheit etabliert werden. Die Kolposkopie war somit zwar ein gebräuchliches und akzeptiertes Diagnosemittel zur Abklärung von Frauen mit abnormalen zytologischem Ergebnis, ihr möglicher Einsatz im Rahmen des primären Screenings auf das Cervixkarzinom spielte in der wissenschaftlichen Diskussion jedoch bisher eine untergeordnete Rolle.

Neuere Studien kamen außerdem zu dem Ergebnis, dass die Sensitivität der Kolposkopie unter jener der Zytologie liegt (Al-Alwan 2001, Belinson et al., 2001, Schneider et al., 2000, Wu et al., 2005). In drei Studien lag auch die Spezifität der Kolposkopie unter der der Zytologie, in der Studie von Schneider et al. war die Spezifität beider Screeningmethoden etwa gleich.

Die bestehende Früherkennungsuntersuchung beruht somit immer noch auf der zytologischen Aufarbeitung des Zellabstriches aus dem Gebärmutterhals und dem Muttermund. Bei dem so genannten PAP (Papanicolau)-Test wird Zellmaterial von der Ekto- und Endocervix entnommen. In Deutschland werden die zytologischen Befunde

nach der Münchener Nomenklatur eingeteilt (Hillemanns, Dannecker, 2004). In den zurückliegenden Jahren haben Untersuchungen die Qualität der konventionellen zytologischen Aufarbeitung immer wieder in Frage gestellt. Ein Problem war die hohe Rate falsch negativer Diagnosen. In gezielten Studien wurden für die Spezifität der Untersuchung mit 86% bis 100% zwar akzeptable Werte gefunden, die Sensitivität lag mit 30% bis 87% teilweise jedoch sehr niedrig (Nanda et al., 2000). Auch eine Verbesserung des Tests durch die Einführung der Dünnschichtzytologie konnte keine Überlegenheit dieser Methode im Vergleich zum konventionellen PAP-Test evaluieren (Davey et al., 2006). Dieses Ergebnis wird durch zwei weitere Übersichtsarbeiten untermauert (Moseley, Paget, 2002, Siebert et al., 2003).

Vor der Einführung der Screeninguntersuchungen lag die Inzidenz für Zervixkarzinom in Europa, Nordamerika, Australien und Neuseeland ähnlich hoch wie heute in den Entwicklungsländern (Gustafsson et al., 1997). In Deutschland zeigt sich ein Rückgang der Inzidenz des Zervixkarzinoms von den 70iger Jahren bis in die 80iger Jahre. Seitdem ist die Inzidenz konstant und konnte durch die in der jetzigen Form bestehenden Vorsorgeuntersuchungen nicht weiter verringert werden. Beispielsweise ist in den USA die Mortalität am Zervixkarzinom seit 1950 um 75% gesenkt worden. In den letzten 20 Jahren hingegen ist in Deutschland die Mortalitätsrate nur leicht weiter rückläufig (Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland 2006). Zur Verbesserung der Krebsvorsorge wurde in den vergangenen Jahren daher diskutiert, ob in Zukunft die Diagnostik durch den Test auf HPV zusätzlich zur Zytologie das Screening verbessert wird (Cuzick et al., 1999). In der Routinevorsorge werden dann ca. 4% bis 5% aller Untersuchungen einen positiven HPV-Test und/oder abnormale Abstriche aufweisen. Für die Abklärung dieser Frauen mit abnormalen zytologischem Ergebnis und/oder positiven Nachweis von high risk HPV ist dann die Kolposkopie die Methode der Wahl (Schneider et al., 2008), vorausgesetzt die Läsion befindet sich auf der Ektocervix (Baldauf et al., 1995).

Das kolposkopische Grading der Veränderung von atypischen Transformationszonen kann dann durch die Bewertung von Farbe, Oberfläche, Gefäßabstand, Abgrenzung und Jodanfärbung erfolgen. Die Einstufung des Schweregrades der Läsion kann zusätzlich durch das schnelle Erkennen der empirisch gefundenen Phänome erleichtert werden. Die bereits veröffentlichten Studien zum „Ridge Sign“ und „Inner Border“ zeigen dies (Schneider et al. 2008). Welcher Schweregrad wirklich vorliegt kann in einem nächsten Schritt mit einer Biopsie geklärt werden. Selbst Autoren, die

den einzelnen kolposkopischen Befunden im Methodenvergleich keinen oder nur einen geringen Stellenwert einräumen, hielten schon vor Jahren die Kolposkopie unter diesem Aspekt für notwendig (Cecchini 78, Wetrich 86).

## **2. Neoplasie-Index der kolposkopischen Befunde**

Die Einführung des Malignitäts- oder Neoplasieindex erfolgte durch Bajardi 1961. Dieser sagt aus, wie oft man hinter einem bestimmten atypischen kolposkopischen Befund ein dysplastisches oder invasiv verändertes Epithel findet.

Man muss feststellen, dass es in der Bewertung der einzelnen kolposkopischen Befunde große Unterschiede gibt. Auf der einen Seite tauchen in früheren Studien zum Beispiel Mosaik und Punktierung lediglich in der Gruppe mit mindestens hochgradiger Atypie auf (Szepanik 1979, 1983), dagegen hat Kolstad 1983 diese beiden Bilder auch bei unauffälligen Epithel oder bei geringgradiger Dysplasie beobachtet. Deshalb ist es wichtig, die Zeichen der essigpositiven Areale und Reaktionen dem Schweregrad der Veränderung zuordnen zu können. Eine unauffällige Zervix hat keine essigweißen Areale. Leicht weißliche Areale nach Applikation der 5% Essigsäure deuten auf leichtgradige Veränderungen hin, kräftig weiße auf schwergradige Dysplasien (Belinson et al., 2001). Eine scharfe Begrenzung der essigpositiven Läsionen spricht für höhergradige Veränderungen (Coppleson et al., 1993, Belinson et al., 2001). In einer Studie von Väyrynen et al. 1985 wurden die kolposkopischen Auffälligkeiten mit dem PAP-Test und histologischen Befund verglichen. Bei unauffälliger Kolposkopie wurden bei 80% der Frauen histologisch unauffällige Befunde verifiziert. Kam es kolposkopisch zur Differenzierung eines Mosaikbefundes, verringerte sich der Nachweis auf 55%. In diesen Fällen wurden 28% leichte Dysplasien, 7% mittel- bis schwergradige Läsionen und ein Carcinoma in situ nachgewiesen. Bei Auftreten einer Punktierung wurden bei 65% der Patientinnen histologisch unauffällige Befunde beobachtet, bei 29% eine CIN I – CINII Läsion und in einem Fall eine hochgradige Dysplasie (Väyrynen et al., 1985). Szepanik fasste in einer Gruppe die kolposkopische Befunde mit einer unregelmäßigen Zervixoberfläche, unregelmäßigen Gefäßen, Mosaik und Punktierung zusammen und graduierte sie als CIN III. Dabei stellte er in allen Fällen eine Übereinstimmung von Kolposkopie und Histologie fest. Solche Ergebnisse sind in der Literaturübersicht allerdings einmalig. Als primäres Anliegen wurden in der vorliegenden Studie die histologischen Befunde für die spezifischen Phänomene und deren Kombination erfasst. Außerdem wurden

die bekannten Gradingkriterien der atypischen Transformationszone (Stafl, Wilbanks, 1991, Walker et al., 2003) bei gleichzeitig vorkommenden spezifischen Merkmal bei CIN II/CIN III Läsionen verglichen.

Kam eines der spezifischen Zeichen vor, so fand sich auch immer ein essigweißes Epithel (100%). In der Jodanfärbung differenzierten sich die Ergebnisse für das „Rag Sign“ in 93,7% der Befunde mit schlechter, 6,2% mit mäßiger und 0% mit guter Anfärbung. Beim „Ridge Sign“ wurden mit schlecht evaluiert 92%, mit mäßig 8% und 0% mit gut. Das Testergebnis für „Inner Border“ unterteilte sich in 76,2% schlecht, 23,8% mäßig und 0% gut. Das „Rag Sign“ verfügte über grobes Mosaik 37,5% der Fälle, über feines in 12,5% und über einen negativem Score in 50%. Beim „Ridge Sign“ war die Mosaikstruktur in 20% grob, 20% fein und 60% nicht nachweisbar. Es wurde ein grobes Mosaik 33,3%, ein feines bei 23,8% und bei 42,9% kein Mosaik gleichzeitig mit „Inner Border“ charakterisiert. Beim „Rag Sign“ belief sich die Punktierung auf 50% Frauen mit grober, 6,2% mit feiner und 43,7% ohne dieses Zeichen der atypischen Transformationszone. Die Punktierung bei Vorhandensein eines „Ridge Sign“ untergliederte sich in 44% der Fälle mit grober, 12% mit feiner und 44% ohne Punktierung. Das „Inner Border“ korrelierte bei 47,6% der Teilnehmerinnen mit grob, 19% mit fein und 33,3% ohne die Diagnose. Eine gleichzeitige Leukoplakiedifferenzierung konnte bei 0% der spezifischen Zeichen erhoben werden. Dies ist sicherlich auch darauf zurückzuführen, dass die spezifischen Merkmale als spezifische Variation in der Weißfärbung interpretiert wurden (Coppleson et al., 1993). Die atypischen Gefäße waren mit 12% am häufigsten simultan mit einem „Rag Sign“ vertreten, gefolgt von 4,8% beim „Inner Border“ und 0% beim „Ridge Sign“. Die Odds Ratio für eine hochgradige Dysplasie betrug bei Patientinnen mit dem Phänomen „Rag Sign“ 7,4 (95 % CI: 3,2; 17,5), im Vergleich zum „Ridge Sign“ 14,8 (95 % CI: 6,4; 34,3). Für das Auftreten einer CIN II/III Läsion bei vorhandenem Merkmal „Inner Border“ war die Odds Ratio 11,8 (95 % CI: 5,0; 27,7).

### **3. Bedeutung der spezifischen Zeichen in der Kolposkopie**

Seit dem Beginn der Kolposkopie durch Hinselmann standen sich lange Zeit Befürworter und Gegner dieser Methode gegenüber. Inzwischen ist die lupenoptische Betrachtung der Portio längst zu einem anerkannten Verfahren zur Erkennung von atypischen Epithelveränderungen geworden. In früheren zahlreichen Studien wurde ihr diagnostischer Wert belegt (Benedet et al., 1976, Bolger, Lewis 1988, Javaheri et al.,

1980, Könnecke et al., 1983, Kühndel et al., 1981, Morf 1979, Naujoks et al. 1979, Scott et al., 1969, Szalmey 1981, Szepanik, Helpap, 1983, Walz 1980). Die Kombination von PAP-Test und kolposkopischen Befund ergab in 77% bei leichtgradigen und 75% bei schwergradigen Dysplasien die korrekte Diagnose (Kierkegaard et al., 1994). Bei Menton war die Sensitivität der Kolposkopie im Vergleich zur Zytologie signifikant höher. Außerdem zeigte sich in der Korrelation auf den histologischen Befund bei der Kolposkopie eine bessere Treffsicherheit als beim PAP-Test (Menton et al., 1998). Zur besseren Graduierung gaben Walker et al., eine kolposkopische Entscheidungshilfe für leichte Veränderungen (minor changes) und schwere Veränderungen (major changes) vor. Mit minor changes korrelieren zartes essigweißes Epithel, feines Mosaik oder Punktierung und dünne Leukoplakie. Die major changes sind mit der kolposkopischen Unterscheidung in intensiv essigweißes Epithel, grobes Mosaik oder Punktierung, dicke Leukoplakie, atypische Gefäße, Erosion und lugolnegatives Epithel verbunden (Walker et al., 2003). Typische und reproduzierbare Merkmale für eine schwere Dysplasie die nicht im einzelnen noch mal bewertet werden müssen, gibt es kaum. Dieser Sachverhalt könnte durch die Kenntnis und Anwendung von spezifischen kolposkopischen Phänomenen, wie dem „Rag Sign“, „Ridge Sign“ und „Inner Border“, leichter bewertet werden.

Von den 94 schwergradigen Dysplasien in der gesamten Studie konnte bei 39 Frauen (41,5%) ein spezifisches Phänomen oder eine Kombination der Zeichen nachgewiesen werden. Außerdem konnte eine Vergrößerung der Treffsicherheit für schwergradige Dysplasien gefunden werden, wenn ein Merkmal oder eine Kombination vorhanden war. Als Charakteristikum für eine hochgradige Dysplasie erreichte die Zusammenstellung von „Ridge Sign und Inner Border“ eine Spezifität von 100 %. Die Sensitivität lag bei 8,5 %. Der Nachweis „Ridge Sign und Rag Sign“ hatte eine Spezifität von 99,7 % und eine Sensitivität von 5,3 %. Die Spezifität für den kolposkopischen Befund „Rag Sign und Inner Border“ betrug 100 % und die Sensitivität 4,2 %. Wenn alle drei Phänomene gleichzeitig auftraten, belief sich die Spezifität auf 100 % und die Sensitivität auf 3,2 %. Daraus ergibt sich, dass die Phänomene ein hoch spezifisches Merkmal für eine schwere Dysplasie der Portio darstellen. Im Gegensatz dazu zeigen die Zeichen aber nur eine geringe Sensitivität. Beim „Ridge Sign“ und „Inner Border“ kann der Kolposkopiker dann diese Stelle biopsieren, da sich hinter dieser essigweißen Läsion eine hochgradige Dysplasie verbirgt. Auch das „Rag Sign“ spricht für eine schwere Dysplasie. Jedoch ist es hier



möglich, dass durch die Herauslösung aus dem Epithelverband die an dieser Stelle vorliegende hochgradige Läsion dann nicht mehr histomorphologisch vorliegt. In diesem Falle ist es von Bedeutung bei der Biopsie die Randzonen zu erfassen, um noch eine Veränderung nachzuweisen, was sich natürlich viel schwieriger gestaltet. Sollten die beiden anderen Zeichen also gleichzeitig vorkommen oder eines, so sollten diese biopsiert werden. So kann immer der Ort der schwerstgradigen Veränderung untersucht werden (Reid, 1993). Bei kolposkopisch ausgedehnten auffälligen Bezirken ist es wahrscheinlich sinnvoll auch zwei oder drei Biopsien zu entnehmen. Von Townsend und Richart (1981) werden sogar sieben bis acht Biopsien bei einem ausgedehnten atypischen Befund vorgeschlagen. Der zunehmende Einsatz der Kolposkopie ermöglichte so eine drastische Reduktion der Konisationen, durch die Möglichkeit mit einer gezielten Knipsbiopsie zu einer histologischen Diagnose zu gelangen (Ramirez et al., 1990). Weiter unnötige oder auch notwendige Konisationen könnten somit durch die spezifischen Zeichen leichter graduiert werden, nachdem die histologische Aufarbeitung erfolgt ist. Die hohe Treffsicherheit der kolposkopisch gezielten Knipsbiopsie ist schon in vielen früheren Studien belegt worden (Cecchini et al., 1978, Deppe et al., 1978, Helmerhorst et al., 1990, Nishimura et al., 1977, Stafl, Mattingly, 1973). Diese Treffsicherheit kann durch die spezifischen Merkmale weiter erhöht werden. Natürlich gibt es auch Verbesserungsmöglichkeiten bei der Biopsiegewinnung. So sollte darauf geachtet werden, dass ein ausreichender Anpressdruck bei der Gewinnung des Gewebematerials vorhanden ist. Mit zunehmendem Druck erhält man größere Biopsieteilchen und damit wird die Aussagekraft für eine genauere Diagnose erhöht. In Zukunft wird es möglich sein, das „Ridge Sign“, „Inner Border“ und auch unter bestimmten Gesichtspunkten das „Rag Sign“ bei Verdacht auf hochgradige Dysplasien zu biopsieren. Am häufigsten wird man dann wohl das „Ridge Sign“ mit der höchsten Prävalenz in der vorliegenden Studie von 26,6% bei CIN II/III finden, gefolgt vom „Inner Border“ mit 22,3% und vom „Rag Sign“ mit 17%.

#### **4. Die spezifischen Zeichen und die Altersverteilung**

Die Welt-Gesundheits-Organisation (WHO) stellte 1990 das Zervixkarzinom als zweithäufigste Tumorerkrankung der Frau nach Brustkrebs fest. Im Jahre 2002 gab es geschätzte 49.300 Neuerkrankungen und 274.000 Todesfälle, was einer altersstandisierten Inzidenzrate von 16 pro 100.000 Frauen und einer Mortalitätsrate

von 9 pro 100.000 Frauen entspricht. Die höchsten Inzidenzraten mit 43 pro 100.000 finden sich in Ostafrika, die niedrigsten mit 6 pro 100.000 in Westasien. Die Mortalitätsrate liegt überall deutlich unter der Inzidenzrate (Globocan, 2002).

Das Zervixkarzinom gehört in Deutschland nicht mehr zu den acht häufigsten Todesursachen an Krebs. Der Anteil der tumorbedingten Mortalität beträgt knapp 2% (Arbeitsgemeinschaft Bevölkerungsbezogener Krebsregister, 2002). Die Tumorentwicklung kann in eine Abfolge von mehreren Schritten eingeteilt werden (Cotran et al., 1993). Die zervikale intraepitheliale Neoplasie ist die Präkanzerose, die mit einer Latenz von zehn Jahren und mehr in ein invasives Plattenepithelkarzinom übergehen kann. In den letzten zwei Jahrzehnten beobachtete man eine ständige Zunahme der Prävalenz dieser Vorstufen in Westeuropa und den USA (Bosch et al., 1995, Soost et al., 1991). Junge Frauen im reproduktiven Alter zwischen 25 und 40 Jahren sind vorwiegend betroffen (Hillemanns et al., 1997).

Bei Patientinnen mit positivem HPV-Nachweis, ohne Nachweis einer intraepithelialen Neoplasie bei Erstuntersuchung, kam es bei 65% zur Entwicklung einer schwergradigen Dysplasie (Koutsky et al., 1992). Am häufigsten betroffen für high risk HPV waren Frauen unter 25 Jahren (Schneider, Dürst, 1999).

Die Patientinnen mit den spezifischen Phänomenen kamen tendenziell kolposkopisch deutlich häufiger in der Altersgruppe zwischen 25 und 40 Jahren vor. Für das Aufzeigen einer Signifikanz war der Studienrahmen noch zu klein. Der Altersmedian aller Merkmale lag kurz vor oder kurz nach der 3. Lebensdekade der Patientinnen. Lag eine schwergradige Dysplasie vor, so befanden sich 50% der Patientinnen mit „Rag Sign“ in dem Altersintervall von 25 bis 40 Jahren. Eine Gruppe von 31,2% war jünger als 25 Jahre und 18,7% waren älter. Betrachtet man den Gesamtzeitraum von 23 bis 49 Jahre, so sind 100% der Frauen mit hochgradiger Dysplasie und „Rag Sign“ erfasst. Die Frauen mit „Ridge Sign“ und CINII/III kamen zu 44% in der Altersgruppe von 25 bis 40 Jahren vor. Es konnte nachgewiesen werden, dass 44% jünger waren und nur 12 % älter. Erweitert man die Zeitspanne auf 20 bis 49 Jahre, so sind 96 % der Probandinnen eingeschlossen. Nur eine Patientin 4% war 57 Jahre alt. Betrachtet man das spezifische Zeichen eines „Inner Border“ in dem Alterszeitraum von 25 bis 40 Jahren, wurden in dieser Kohorte 61,9% der Frauen gefunden. Nur 28,6% waren jünger als 25 Jahre und 9,5% älter als 40 Jahre. In einem Zeitintervall von 19 bis 42 Jahren konnten 95,2% der Studienteilnehmerinnen evaluiert werden. Auch hier war nur eine Patientin 4,7% mit 57 Jahren viel älter.

Man kann also feststellen, dass die spezifischen Zeichen bei Vorhandensein einer CIN II/III Läsion hauptsächlich bei jungen Frauen im reproduktiven Alter auftreten. Eine Ursache ist möglicherweise der altersabhängige Zusammenhang für bestimmte koloskopische Muster (Zahm et al., 1998). Durch die initiale Transformation einer einzelnen Zelle durch die Karzinogeneinwirkung, besitzt diese einen Wachstumsvorsprung der über einen langen Zeitraum zu einer lokalen Zellproliferation führt. Die Zelldichte ist bei jungen Frauen im Epithel höher als bei älteren Frauen. Dadurch sind die spezifischen Zeichen bei jüngeren Frauen besser nachweisbar, da die ausgeprägten Übergänge zwischen einer leichtgradigen und schwergradigen Dysplasie besser im kolposkopischen Befund erkennbar sind.

## **5. Die spezifischen Zeichen und HPV**

Das Humane Papillomvirus kann eine initiale Änderung im Proliferationsverhalten von Plattenepithelien induzieren. Die Infektion mit HPV beruht auf einer sexuellen Übertragung, was seit 1977 bekannt ist. Während bei den früher angewandten Nachweismethoden 15%-92% der Zervixkarzinome in Portiobiopsien gefunden wurden (Munoz et al., 1994), ist mit der Polymerase Kettenreaktion heutzutage ein nahezu 100%iger Nachweis möglich. 1983 wurde von Dürst et al. das Genom von HPV 16 in Portiobiopsien von Zervixkarzinomen identifiziert. Über 70 verschiedene Papillomavirustypen konnten bis heute nachgewiesen und charakterisiert werden (Jacquemier et al., 1990, Kataja et al., 1990, Ludwig et al., 1981, Nasiell et al., 1985, Robertson 1989, Zur Hausen 1994). Ein mäßiges onkogenes Risiko wird den Typen 31, 33, 35, 39, 51, 52, 58 und 61 zugeordnet, ein hohes im Gegensatz dazu den Typen 16, 18, 45 und 56. In einer Studie zur Prävalenz von HPV bei Zervix- und Vaginalkarziom war HPV 16 in 38%, HPV 18 und nahe verwandte Typen in 32% und Typ 45 in 6% der Zervixkarzinome vertreten (Ter Meulen et al., 1992). Noch differenzierter betrachtet ist der dominierende Virustyp beim Zervixkarzinom mit 50%-80% HPV 16, HPV 18 kommt in 3%-30% der Zervixkarzinome vor (De Villiers 1989, Lörincz et al., 1992, Milde-Langosch, Löning 1994).

Die Inkubationsphase dauert zwischen sechs Wochen und acht Monaten (Reid et al. 1989). Eine Infektion scheint von mehreren Faktoren abhängig zu sein. Eine Rolle spielen wahrscheinlich die Lokalisation und Art der virustypischen Veränderungen, der Virustyp, genetisch bedingte Wirtsfaktoren und das Immunsystem (Brandis, Pulverer, 1988). Ein altersspezifischer Erkrankungsgipfel für die HPV-Infektion liegt bei der Frau

im Alter von 20 bis 24 Jahren (Syrjänen 1983). In einer Studie von Sadeghi et al. konnte bereits 1989 ein Erkrankungsalter für milde bis mäßige Zervixdysplasie zwischen 25 und 29 Jahren und für schwere Dysplasien und Carcinoma in situ zwischen 35 und 39 Jahren beobachtet werden. Dabei war das Durchschnittsalter bei Patientinnen mit Dysplasie und Carcinoma in situ um 5 bis 10 Jahre jünger, wenn gleichzeitig eine HPV-Infektion auftrat. Vergleicht man also das Alter bei Frauen mit zervikaler Dysplasie, so sind diese bei denen sich eine HPV-Infektion nachweisen lässt, deutlich jünger als HPV negative Patientinnen mit einer Dysplasie des gleichen Grades (Fisher 1994, Hellberg et al., 1993, Ley et al., 1991, Milde-Langosch et al., 1993, Schneider 1994, Vandenvelde, van Beers, 1993). Die essigweiße Reaktion des mit HPV befallenen Epithels wird damit erklärt, dass die Virusexpression die Ausrichtung der Keratinfilamente in der oberen Zellschicht des Plattenepithels beeinflusst (Reid et al., 1984).

In den untersuchten Patientengut waren von den 94 Frauen mit CIN II/III – Läsion 63 HPV high risk positiv (67 %). Es konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten eines spezifischen Phänomens bei schweren Dysplasien und den Nachweis von high risk HPV gesichert werden. Bei CIN II/III Läsionen und high risk HPV wurde das „Rag Sign“ in 10 Fällen (15,9 %), das „Ridge Sign“ bei 20 Patientinnen (31,7 %) und für „Inner Border“ bei 17 Frauen (27 %) gefunden werden. Die fehlende bereits nachgewiesene Signifikanz von „Ridge Sign“ und HPV 16 hat auf das Ergebnis keinen Einfluß, da auch andere HPV Typen erfasst wurden und sich die Fallzahl dadurch deutlich verringerte. Trotzdem ist das „Ridge Sign“ am häufigsten mit high risk HPV bei schwergradigen Dysplasien assoziiert.

## **6. Morphologische Veränderungen bei Vorkommen der spezifischen Zeichen**

Die Tumore der Zervix uteri entstehen in 85% der Fälle aus Plattenepithelkarzinomen und in 10% bis 15% aus Adenokarzinomen. Das betroffene Plattenepithel befindet sich an der Portio uteri und geht dort von dem mehrreihigen nichtverhornenden Plattenepithel in ein Zylinderepithel im Zervikalkanal über. Dieser Bereich wird als Transformationszone bezeichnet (Soost, Baur, 1990). Durch die erhöhte Empfindlichkeit auf chemische und mechanische Reize ist diese Transformationszone prädisponiert für neoplastische Zellveränderungen. Das Zervixkarzinom entwickelt sich meist über einen längeren Zeitraum aus den CIN – Läsionen. Mit einer unterschiedlich langen Latenzzeit über viele Jahre kann es zu einem invasiv wachsenden

Plattenepithelkarzinom kommen (Johnson et al., 1968). Eine Progression tritt bei CIN I in 15%, bei CIN II in 20% bis 30% und bei CIN III bei 50% bis 70% der Fälle auf (Hillemanns et al., 1997). Dieses Modell der kontinuierlichen Veränderung über alle Vorläuferstadien bis hin zum invasiven Zervixkarzinom wird jedoch von einigen Autoren bezweifelt (Koss, 1992, Kiviat et al., 1992). Diese Autoren sind der Meinung, dass eine De-Novo-Entstehung einer schwergradigen CIN II u. III-Läsion möglich ist, teilweise in der Nachbarschaft von CIN I, aber auch unabhängig davon. Die Herkunft dieser Zellen ist unbekannt. Sie kommen in einem einzelligen Verband vor, der dreidimensional gesehen als ein Feld imponiert. Durch verschiedene Faktoren kann sich aus dem metaplastischen Epithel ein atypisch dysplastisches Epithel entwickeln. Ein wichtiger Faktor ist die Infektion mit high risk HPV 16 (Schneider, Dürst, 1999).

Die Untersuchung des histologischen Materials der Patientinnen mit den spezifischen Zeichen konnte keine Theorie der CIN II/III Entstehung entschlüsseln. Es konnte nachgewiesen werden, dass bei der Biopsie der essigweißen Läsion des „Ridge Sign“ und „Inner Border“ eine hochgradige Dysplasie gefunden wird. Diese schwergradigen Läsionen sind typischerweise durch ein dysplastisches Epithel mit koilozytotischen Atypien und polymorphen Zellkernen und einer aufgehobenen Zellschichtung gekennzeichnet (Kurman et al., 1992). Beim „Rag Sign“ handelt es sich um ein Ablederungsareal, welches nach dem Betupfen der Läsion entsteht. Als Ursache wird eine fehlende Verankerung des neoplastischen Epithels mit dem Stroma gesehen. In den Biopsien ließ ein Epitheldefekt mit teilweise koilozytotischen Atypien und polymorphen Zellkernen nachweisen. Eine CIN Klassifikation war jedoch durch den Gewebedefekt deutlich eingeschränkt.

Die höhergradigen Dysplasien lassen sich kolposkopisch nach Essigsäureapplikation durch eine flach erhabene Kontur von symmetrischer Form und matter austernweißer Farbe kennzeichnen. Beim „Inner Border“ fällt optisch eine Demarkationslinie auf die durch das zellreichere dysplastische Epithel entsteht, welches eine verstärkte Lichtreflektion an der Oberfläche zur Ursache hat. Schmale Epithelformationen lassen die rötliche Eigenfarbe des Stromas erkennen, zellreiche dysplastische Läsionen jedoch nicht (Burghardt, 1978). Die verstärkte Opakizität des „Ridge Sign“ resultiert möglicherweise aus der zunehmenden Essigsäuredurchtränkung, durch die das dysplastische Epithel stark anschwillt und die eng beieinander liegenden Gefäße komprimiert (Reid et al., 1984 u.1989). Beim „Rag Sign“ ist der rote, teilweise blutig

belegte Gewebedefekt zu erkennen. Dieser resultiert wahrscheinlich aus dem Verlust der Epithelschichten und der Eröffnung der im Stroma liegenden Gefäße.

Schwierigkeiten bei der Auswertung der Biopsien ergaben sich zum einen aus der geringen Größe von ca. drei mm Durchmesser. Durch die anschließende routinemäßige Anfertigung der histologischen Schnitte war auch nicht immer eine exakte Zuordnung zum kolposkopischen Bild, z.B. bei Mehrfachbiopsie möglich.

Zusammenfassend lässt sich trotzdem sagen, dass die Knipsbiopsie bei minimaler Traumatisierung und ohne Nebenwirkungen eine zuverlässige Methode zur Histologiegewinnung darstellt.

## V. Zusammenfassung

Untersucht wurde ein Kollektiv von 430 Frauen. Bei diesen Patientinnen erfolgte die kolposkopische Untersuchung mit Evaluierung der spezifischen Zeichen. Gleichzeitig wurden eine kolposkopisch gezielte Knipsbiopsie und ein HPV-Abstrich entnommen.

80% der Frauen waren 17 bis 40 Jahre alt und befanden sich somit im gebärfähigen Alter. Damit zeigt sich die Wichtigkeit von konservativen, nicht fertilitätsgefährdenden Verfahren zur Diagnostik und Therapie von atypischen Epithelveränderungen an der Zervix uteri.

Im Rahmen der Einzelbetrachtung der spezifischen Phänomene hatte das „Ridge Sign“ mit 7,7% die höchste Prävalenz, gefolgt vom „Inner Border“ mit 6,7% und dem „Rag Sign“ mit 5,8% bei den 430 untersuchten Frauen.

Alle drei spezifischen Zeichen befinden sich üblicherweise zervikalkanal-nah. Beim „Rag Sign“ handelt es sich um ein Ablederungsareal. Die Läsion könnte man als gezackt, teilweise fetzenartigen unregelmäßig begrenzten muldenartigen Gewebedefekt bezeichnen.

Das „Ridge Sign“ bezeichnet eine stark opake, bergrückenartige Läsion („white nose“), welche sich zungenförmig über das Zylinderepithel schiebt. Ähnliche verdickte und stark essigweiße Plattenepithelinseln außerhalb der Transformationszone wurden nicht als „Ridge Sign“ differenziert.

Das Merkmal „Inner Border“ wurde definiert, wenn eine scharfe Grenze innerhalb der essigweißen Läsion auf der Ektocervix sichtbar war. Dieses Areal schien aus dem Niveau herausgehoben und prominenter.

Die kolposkopischen Zeichen „Rag Sign“, „Ridge Sign“ und „Inner Border“ sind hoch spezifisch für das Auftreten einer schwergradigen Dysplasie der Zervix uteri. Die Spezifität des „Ridge Sign“ und „Inner Border“ war 97,6% und die des „Rag Sign“ belief sich auf 97,3%. Die höchste Sensitivität hatte das „Ridge Sign“ mit 26,6%. Die Sensitivität des „Inner Border“ betrug 22,3% und die des „Rag Sign“ 17,0%. Die höchste Wahrscheinlichkeit der Korrelation mit CIN II/III wurde mit einem positiven Vorhersagewert von 75,7% beim „Ridge Sign“ erreicht. Der negative Vorhersagewert

lag bei 82,6%. Die Wahrscheinlichkeit mit der das Testergebnis beim „Inner Border“ richtig war (positiver Fall) lag bei 72,4% und der negative Vorhersagewert bei 81,2%. Der kolposkopische Nachweis eines „Rag Sign“ ist mit einem positiven Vorhersagewert von 64,0% ein Anzeichen für eine hochgradige Dysplasie. Der negative Vorhersagewert belief sich auf 80,7%.

Beim kolposkopischen Nachweis der spezifischen Phänomene ist beim „Ridge Sign“ mit einem 14,8-fach, beim „Inner Border“ mit einem 11,8-fach und beim „Rag Sign“ mit einem 7,4-fach erhöhten Risiko für das Vorhandensein einer CIN II/III-Läsion zu rechnen.

Die spezifischen Zeichen korrelieren bei CIN II/III-Läsionen in hohem Ausmaß mit den Gradingkriterien der atypischen Transformationszone.

Der kolposkopische Befund „Ridge Sign“ und „Inner Border“ trat zwar häufiger bei jüngeren Patientinnen auf, eine Signifikanz war jedoch nicht verifizierbar. Das „Rag Sign“ war kolposkopisch in keiner Altersgruppe signifikant vertreten. Der Altersmedian der untersuchten Patientinnen lag für alle spezifischen Phänomene in der dritten Lebensdekade.

Bei den 94 Patientinnen mit einer CIN II/III-Läsion wiesen 67% einen high risk positiven Befund auf. Bei den Frauen mit den spezifischen Zeichen und positiven HPV Nachweis konnte kein signifikanter Nachweis eines speziellen HPV high risk Typen erfolgen.

Das „Ridge Sign“ und „Inner Border“ sollten bei positivem Kolposkopiebefund biopsiert werden, um die schwerstgradige Veränderung histomorphologisch zu evaluieren. Bei Auftreten des „Rag Sign“ sollten die Gradingkriterien der atypischen Transformationszone mit berücksichtigt werden und eine Biopsie des „Rag Sign“ und der Stelle mit den schwersten Gradingkriterien angewandt werden.

Mit dem kombinierten Einsatz von Kolposkopie und kolposkopisch gezielter Knipsbiopsie in der Diagnostik und Verlaufskontrolle in Vor- und Frühformen des Zervixkarzinoms ist eine hohe diagnostische Sicherheit bei Beachtung der



spezifischen Zeichen und Gradingkriterien der atypischen Transformationszone zu erzielen. So kann einerseits die Zahl der diagnostischen Konisationen drastisch gesenkt werden. Andererseits macht die Erhöhung der Treffsicherheit dieser ambulant durchführbaren Methoden den Einsatz von lokal destruierenden Verfahren möglich, so dass auch die Zahl der therapeutisch durchgeführten Konisationen reduziert werden kann.

## VI. Literaturverzeichnis

Al-Alwan, NA.:

Colposcopy, cervical cytology and human papillomavirus detection as screening tools for cervical cancer.

East Mediterr Health J; 7(1-2), 100-105

(2001)

Almedral, AC., Seidl, S.:

Colposcopic Terminology. Chairman's Report.

In Burghardt, E., Holzer, E., Jordan, JA. (eds). Cervical Pathology and Colposcopy.

Stuttgart: Thieme

(1978)

Arbeitsgemeinschaft Bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland (Hrsg.) in Zusammenarbeit mit dem Robert-Koch-Institut:

Krebs in Deutschland – Häufigkeiten und Trends.

3. erweiterte, aktualisierte Ausgabe

(2002)

Bajardi, F.:

Interrelationship: Leukoplakia and Cervical Carcinoma

Acta Cytol.; 5, 129-131

(1961)

Baldauf, JJ., Dreyfus, M., Lehmann, M., Ritter, J.:

Cervical cancer screening with cervicography and cytology.

Eur J Obstet Gynecol Rep Biol.; 58, 33-39

(1995)

Belinson JL., Pretorius, RG., Zhang, WH., Wu, LY., Qiao, YL., Elson, P.:

Cervical cancer screening by simple visual inspection after acetic acid

Obstetrics and Gynecology; 98, 441-444

(2001)

Benedet, JL., Boyes, DA., Nichols, TM., Millner, A.:

Colposcopic evaluation of patients with abnormal cervical cytology.

Brit. J. Obstet. Gynecol.; 83, 177

(1976)

Bernstein, SJ., Sanchez-Ramos, L., Ndubisi, B.:

Liquid-based cervical cytologic smear study and conventional Papanicolaou smears: a metaanalysis of prospective studies comparing cytologic diagnosis and sample adequacy.

Am. J. Obstet. Gynecol.; 185(2), 308-317

(2001)

Bolger, BS., Lewis, BV.:

A prospective study of colposcopy in woman with mild dyscaryosis or koilocytosis.

Br. J. Obstet. Gynecol.; 95, 117-119

(1988)

Bosch, FX., Manos, MM., Munoz, N., Sherman, M., Jansen, AM., Peto, J., Schiffman, MH., Moreno, V., Kurman, R., Shah, K.:

Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: a worldwide perspective.

International biological study on cervical cancer (IBSCC) Study Group. J. Natl. Cancer Inst.; 87, 796-802

(1995)

Bosch, FX., Lorincz, A., Munoz, N., Meijer, CJ., Shah, KV.:

The casual relation between human papillomavirus and cervical cancer.

J. Clin Pathol; 55(4), 244-265

(2002)

Bosze, P.:

Colposcopy used in a primary setting (routine colposcopy): advantages and concerns.

Eur J Gynecol Oncol: 27(1), 5-9

(2006)

Brandis, H., Pulverer, G.:

Lehrbuch der Medizinischen Mikrobiologie.

Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, New York, 6. Auflage; 639, 713-715

(1988)

Burghardt, E.:

Kolposkopie und spezielle Zervixpathologie.

Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York; 10-56, 60-110

(1978)

Burghardt, E., Coupez, F., Dexeus, S., Seidl, S.:

An european proposal for a classification of colposcopic findings.

The cervix and I.f.g.t.; 7, 251-254.

(1989)

Cecchini, S., Bonari, L., Cipparrone, G., Ottaviano, M., Pieroni, G.:

Contribution of Cytology, Colposcopy, Target Biopsy and Conization to the Early Diagnosis of Precancerous and Cancerous Lesions of the Cervix uteri.

Tumori; 68, 389-398

(1978)

Cecchini, S., Bonardi, R., Lossa, A., Zappa, M., Ciatto, S.:

Colposcopy as a primari screening test for cervical cancer.

Tumori; 83(5), 810-813

(1997)

Coppleson, M., Pixley, EC., Reid, BL.:  
Colposcopy: A scientific and practical approach to the cervix, vagina and vulva in health and disease.  
Springfield, I.L.: Charles C. Thomas, Edition 3  
(1986)

Coppleson, M.:  
Colposcopic features of papillomaviral infection and premalignancy in the femal lower genital tract.  
Dermatologic Clinics; Vol. 9 No2, 251-266  
(1991)

Coppleson, M., Dalrymple, JC., Atkinson, KH.:  
Colposcopic differentiation of abnormalities arising in the transformation zone.  
Obstetrics and Gynecology Clinics of North America; Vol. 20, No. 1, 83-110  
(1993)

Cotran, RS., Kumar, V., Robbins, SL. :  
Grundlagen der allgemeinen Pathologie  
Fischer, Stuttgart  
(1993)

Crum, CP.:  
Papillomavirus-related changes and premalignant and malignant squamous lesions of the uterine cervix.  
In Clement, PB and Young, RH. eds. Tumors and tumorlike lesions of the uterine corpus and cervix.: Churchill Livingstone, New York; 51-83  
(1993)

Cuzick, J., Sasieni, P., Davies, P., Adams, J., Normand, C., Frater, A., van Ballegooijen, M., van den Akker, E.:  
A systematic review of the role of human papillomavirus testing within a cervical screening programme.  
Health Technology Assessment.; Vol. 3 No. 14.  
(1999)

Davey, E., Barratt, A., Irwing, L., Chan, SF., Macaskill, P., Mannes, P.:  
Effect of study desingn and quality on unsatisfactory rates, cytology classifications, and accuracy in liquid-based versus conventional cervical cytology: a systematic review.  
Lancet; 367(9505), 122-132  
(2006)

Deppe, G., Castro Marin, A., Shapiro, WJ., Koffler, D., Cohen, CJ.:  
Colposcopy in the Detection and Management of Patients with Cervical Intraepithelial Neoplasia.  
Mont Sinai J. Med.; 45, 75-80  
(1978)

De Villiers, EM.:  
Heterogeneity of the human papillomavirus group.  
J Virol; 63, 4898-4903  
(1989)

Dürst, M., Gissmann, L., Ikenberg, H.:  
A papillomavirus DNA from a cervical carcinoma and its prevalence in cancer biopsy samples from different geographic regions.  
Proc Natl Acad Sci USA; 80, 3812-3815  
(1983)

Ferency, A., Winkler, B.:  
Benign diseases of the cervix.  
Blaustein's Pathology of the female genital tract 158-176; Herausgeber: Kurman  
(1987)

Ferris, DG., Wright, TC., Litaker, MS., Richart, RM., Lorincz, AT.:  
Triage of woman with ASCUS and LSIL on pap smear reports: management by repeat pap smear, HPV DNA testing or colposcopy?  
J Fam Practice.; 46(2), 125-34  
(1998)

Fisher, SG.:  
Epidemiology: A Tool for the Study of Human Papillomavirus-Related Carcinogenesis  
Intervirol; 37, 215-225  
(1994)

Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland:  
Häufigkeiten und Trends  
Robert-Koch-Institut, Hrsg.  
(2006)

Globocan 2002:  
Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide IARC CancerBase No. 5,  
version 2.0.  
Lyon: IARCPress  
(2004)

Gustafsson, L., Ponten, J., Bergstrom, R., Adami, HO.:  
International incidence rates of invasive cervical cancer before cytological screening.  
Int J Cancer; 71(2), 159-165  
(1997)

Gustafsson, L., Ponten, J., Zack, M., Adami, HO.:  
International incidence rates of invasive cervical cancer after introduction of cytological screening.  
Cancer Causes Control; 8(5), 755-763  
(1997)

Hall, S., Lorincz, A., Shah, F., Sherman, ME., Abbas, F., Paull, G., Kurman, RJ., Shah, KV.:

Human papillomavirus DNA detection in cervical specimens by hybrid capture: correlations with cytologic and histologic diagnosis of squamous intraepithelial lesions of the cervix.

Gynecol Oncol.: 353-359

(1996)

Hellberg, D., Nilsson, S., Grad, A., Hongxiu, J., Fuju, C., Syrjanen, S. Syrjanen, K.: Behavior of cervical intraepithelial neoplasia (CIN) associated with various human papillomavirus (HPV) types.

Arch Gynecol Obstet; 252, 119-128

(1993)

Helmerhorst, T.J., Dijkhuizen, GH., Calame, JJ., Kwikkel, JH.:

The accuracy of colposcopically directed biopsy in diagnosis of CIN.

Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.; 24, 221-229

(1990)

Hillemanns, P., Thaler, C., Kimmig, R.:

Eidemiology and diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia – is the present concept of screening and diagnosis still current?

Gynakol Geburtshilfliche Rundsch; 37(4), 179-190

(1997)

Hillemanns, P., Dannecker, C.:

Diagnostik der zervikalen intraepithelialen Neoplasie.

München: Tumorzentrum München und W. Zuckschwerdt Verlag

(2004)

Hinselmann, H.:

Die Essigsäureprobe ein Bestandteil der erweiterten Kolposkopie.

Deutsche medizinische Wochenschrift 40-42

(1938)

Jacobs, MV., De Roda Husman, AM:, van den Brule, AJC., Snijders, PJF., Meijer, CJLM., Waalboomers, JMM.:

Group specific differentiation between high risk human papillomavirus genotypes by general primer mediated PCR and two cocktails of oligonucleotide probes.

J Clin Micobiol.; 33, 901-905

(1995)

Jacobs, MV., van den Brule, AJC., Snijders, PJF., Meijer, CJLM., Waalboomers, JMM, Helmerhorst, T.J.:

A general primer GP 5+ /GP6+ mediated PCR – enzyme immunoassay method for rapid detection of 14 high risk and 6 low risk human papillomavirus genotypes in cervical scrapings.

J clin Micobiol.; 791 -795

(1997)

Jacquemier, J., Penault, F., Durst, M., Parc, P., Seradour, B., Meynard, P., Halfon, P., Hassoun, J.:  
Detection of five different human papillomavirus types in cervical lesions by in situ hybridization.  
Hum. Pathol.; 21, 911-917  
(1990)

Javaheri, G., Fejgin, MD.:  
Diagnostic value of colposcopy in the investigation of cervical neoplasia.  
Am. J. Obstet. Gynecol.; 137, 588-594  
(1980)

Johnson, LD., Nickerson, RJ., Easterday, CL., Stuart, RS., Hertig, AT.:  
Epidemiologic evidence for the spectrum of change from dysplasia through carcinoma in situ to invasive cancers.  
Cancer, 22, 910  
(1968)

Johnson, M., Karlsson, R., Evander, M., Gustavsson, A., Rylander, E., Wadell, G.:  
Acetowhitening of the cervix and vulva as a predictor of subclinical human papillomavirus infection: sensitivity and specificity in a population-based study  
Obstetrics and Gynecology; 90, 744-747  
(1997)

Kataja, V., Syrjänen, K., Syrjänen, S., Mäntyjärvi, R., Yliskoski, M., Saarikoski, S., Salonen, JT.:  
Prospective follow-up of genital HPV infections: Survival analysis of the HPV Typing data.  
Eur. J. Epidemiol.; 6, 9-14  
(1990)

Kierkegaard, O., Carsten, B., Frandsen, KH., Hansn, KC.:  
Diagnostic accuracy of cytology and colposcopy in cervical squamous intraepithelial lesions.  
Acta Obstet Gynecol Scand.; 73, 648  
(1994)

Kierkegaard, O., Byrjalsen, C., Hansen, KC.:  
Association between colposcopic findings and histology in cervical lesions: significance of the size of the lesion.  
Gynec Onc.; 57, 66-71  
(1995)

Kiviat, NB., Crichlow, CW., Kurman, Rj.:  
Reassessment of the morphological continuum of cervical intraepithelial lesions: Does it reflect different stages in the progression to cervical carcinoma?  
in Munoz, N., Bosch, F., Shah, K., Mehens, A. (Hrsg): The Epidemiology of Cervical Cancer and Human Papillomavirus.  
Lyon IARC, pp59-66  
(1992)

Kolstad, P., Stafl, A.:  
Atlas of colposcopy, ed. 2, Baltimore  
University Park Press  
(1977)

Könnecke, J., Wagner, F., Marzotko, F., Fröde, R., Sommer, J.:  
Vergleich kolposkopischer und zytologischer Befunde im Verhältnis zur klinischen und  
histologischen Diagnose beim Carcinoma in situ.  
Zentralbl. Gynäkol.; 105, 573-577  
(1983)

Koss, LG.:  
Diagnostic cytology and its histopathologic basis.  
New York, Lippincot  
(1992)

Koutsky, LA., Galloway, DA., Holmes, KK. :  
Epidemiology of genital human papillomavirus infection.  
Epidemiol Rev; 10, 122-163  
(1988)

Koutsky, LA., Holmes, KK., Critchlow, CW., Stevens, C E ., Paavonen, J., Beckmann,  
AM., DeRouen, TA., Galloway, DA., Vernon, D., Kiviat, NB.  
A cohort study of the risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3 in relation to  
papillomavirus infection;  
The New England Journal of Medicine; 327, 1272-1278  
(1992)

Kühndel, K., Buchholz, W., Jäckel, G.:  
Kolposkopie und Frühveränderungen des Zervixkarzinoms.  
Geburtsh. Frauenheilk.; 41, 263-265  
(1981)

Kurman, RJ., Norris, HJ., Wilkinson, E.:  
Atlas of Tumor pathology, third series, vol. 4. Tumors of the cervix, vagina and vulva.  
Armed forces Institute of Pathology, Washington, DC.: 0-112  
(1992)

Landis, SH., Murray, T., Bolden, S., Wingo, PA.:  
Cancer statistics, 1999  
CA Cancer J Clin; 49(1), 8-31  
(1999)

Ley, C., Bauer, HM., Reingold, A., Schiffmann, MH., Chambers, JC., Tashiro, CJ.,  
Manos, MM.:  
Determinants of genital human papillomavirus infection in young woman.  
J Natl Cancer Inst; 83, 997-1003  
(1991)



Lörincz, AT., Reid R., Jenson, AB., Grennberg, MD., Lancaster, WD., Kurman, RJ.:  
Human papillomavirus infection of the cervix: relative risk associations of 15 anogenital  
types.  
Obstet Gynecol; 79, 328-337  
(1992)

Lörincz, AT.:  
Hybrid capture method for detection of human papillomavirus DNA in clinical  
specimens.  
Pap Report.; 7, 1-5  
(1996)

Ludwig, M., Lowell, D., Livolsi, V.:  
Cervical condylomatous atypia and its relationship to cervical neoplasia  
Am. J. Clin. Pathol.; 80, 255-262  
(1981)

McCrory, DC., Matchar, DB., Bastian, L., Datta, S., Hasselblad, V., Hickey, JD.:  
Evaluation of cervical cytology.  
Evid Rep Technol Assess (Summ); 5, 1-6  
(1999)

Menton, M., Wallwiener, D., Hilgarth, M.:  
Klinische Wertigkeit der kolposkopischen Diagnostik in der Früherkennung und  
Therapie von Zervixkarzinomvorstufen.  
Geburtshilfe und Frauenheilkunde; 58, M 159-168  
(1998)

Mestwerdt, G., Moll, R., Wagner-Kolb, D., Wespi, R.:  
Atlas der Kolposkopie  
5. Auflage, Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, New York  
(1980)

Milde-Langosch, K., Schreiber, C., Becker, G., Löning, T., Stegner, HE.:  
Human Papillomavirus-Detection in cervical Adenocarcinoma by Polymerase Chain  
Reaction.  
Hum Pathol; 24, 590-594  
(1993)

Milde-Langosch, K., Löning, T.:  
Viral carcinogenesis in uterine neoplasia.  
Arch STD/HIV Res 8, 113-136  
(1994)

Morf, P.:  
Versagerfälle bei der Frühdiagnostik des Kollumkarzinoms.  
Geburtsh. Frauenheilk.; 39, 609-612  
(1979)

Moseley RP., Paget, S.:

Liquid-based cytology: is this the way forward for cervical screening?

Cytopathology; 13(2), 71-82

(2002)

Müller, D.:

Erfahrungen mit der Feulgenfärbung für quantitative cytochemische DNS-Untersuchungen

Histochemie; 7, 96-102

(1966)

Munoz, N., Bosch, FX., de Sanjosé, S., Shah, KV. :

The role of HPV in the etiology of cervical cancer.

Mutat Res.; 305, 293-301

(1994)

Nanda, K., McCrory, DC., Myers, ER., Bastian, LA., Hasselblad, V., Hickey, JD. :

Accuracy of the Papanicolaou test in screening for and follow-up of cervical cytologic abnormalities : a systematic review.

Ann Intern Med; 132(10), 810-819

(2000)

Nasiell, M., Nasiell, K., Vaclavinkova, V.:

Natural history of CIN with particular emphasis on the biologic behaviour of CIN II (moderate dysplasia)

In: Grundmann, E. (ed.): Cancer Campaign; 8, 81-89 Gustav Fischer Verlag Stuttgart (1985)

Naujoks, H., Köpf, F., Leber, J.:

Präoperative kolposkopisch-zytologische Diagnostik bei zervikaler intraepithelialer Neoplasie.

Geburtsh. Frauenheilk.; 39, 372

(1979)

Navratil, E.:

Is there a place for the colposcope in an established cytologic screening program for uterine cancer.

Acta. Cytol.; 9, 391-393

(1965)

Nindl, I., Lotz, B., Kühne-Heid, R., Schneider, A.:

Distribution of 14 high risk HPV types in cervical intraepithelial neoplasia detected by a non-radioactive general primer PCR mediated enzyme immunoassay.

J Clin Pathol.; 52, 0-5

(1999)

Nishimura, A., Tsukamoto, N., Sugimori, H., Hamasaki, Y., Matsuyama, T.,

Kashimura, M.:

Evaluation of the Colposcopically Directed Biopsy and the Cone Biopsy.; 6, 229-235

(1977)

Pixley, E., Coppleson, M.:  
Human papillomavirusinfection and genital cancer.  
Bailliers Clin Obstet Gynecol.; 7, 183-217  
(1993)

Quinn, M., Babb, P., Jones, J., Allen, E.:  
Effect of Screening in incidence of and mortality from cancer of cervix in England:  
evaluation based on routinely collected statistics.  
BJM; 318(7188), 904-908  
(1999)

Ramirez, EJ., Hernandez, E., Miyazawa, K.:  
Cervical conization findings in woman with dysplastic cervical cytology and normal  
colposcopy.  
J. Reprod. Med.; 35, 359-361  
(1990)

Rasch, D., Verdooren, RL., Gowers, J.:  
Planung und Auswertung von Versuchen und Erhebungen.  
2. überarbeitete und erweiterte Auflage, Oldenbourg Wissenschaftsverlag  
(2007)

Reeves, WC., Rawls, WE., Brinton, LA.:  
Epidemiology of Genital Papillomaviruses and Cervical Cancer  
Rev Inf Dis; 11, 426-439  
(1989)

Reid, R., Stanhope, CR., Herschmann, BR., Crum, CP., Agronow, SJ.:  
Genital warts and cervical cancer, IV. a colposcopic index for differentiating subclinical  
papillomavirus infection from cervical intraepithelial neoplasia.  
American Journal of Obstetrics and Gynecology; 149, 815-823  
(1984)

Reid, R., Champion, MJ.:  
HPV-associated lesions of the cervix: Biology and colposcopic features.  
Clin. Obst. Gyn.; 32, 157-179  
(1989)

Reid, R.:  
Biology and colposcopic features of human papillomavirus associated cervical  
desease.  
Obstetrics and Gynecology Clinics of North America; 20-1, pp 123-151  
(1993)

Richart, RM.:  
Colpomicroscopic studies of cervical intraepithelial neoplasia  
Cancer: 395-405  
(1966)

Robertson, AJ.:  
Histopathological grading of cervical intraepithelial neoplasia (CIN) – Is there a need for change?  
J. Pathol.; 159, 273-275  
(1989)

Sadeghi, SB., Sadeghi, A., Cosby, M., Olincy, A., Robboy, SJ.:  
Human papillomavirus infection. Frequency and association with cervical neoplasia in a young population.  
Acta Cytol.; 33, 319-323  
(1989)

Schiller, W.:  
Jodbepinselung und Abschabung des Portioepithels.  
Zbl. Gynäk.; 53: 1056  
(1929)

Schneider, A.:  
Natural History of Genital Papillomavirus Infections  
Interviologie 37: 201-204  
(1994)

Schneider, A., Zahm, DM.:  
New adjunctive methods for cervical cancer screening.  
Obstet Gynecol Clin North. Am; Vol 23. No. 3, 657-73  
(1996)

Schneider, A., Zahm, DM., Greinke, C., Nindl, I.:  
Different detectability of high risk HPV in smears from incident and prevalent high grade squamous intraepithelial lesions of the cervix.  
Gynecol Oncol.; 65, 399-404  
(1997)

Schneider, A., Dürst, M.:  
Die Bedeutung des HPV-Nachweises.  
Frauenheilkunde plus.; 7, 312-314  
(1999)

Schneider, A., Hoyer, H., Lotz, B., Leistritz, S., Kühne-Heid, R., Nindl, I.:  
Screening for high-grade cervical intra-epithelial neoplasia and cancer by testing for high-risk HPV, routine cytology or colposcopy.  
Int J Cancer; 89(6), 529-534  
(2000)

Schneider, A.:  
Online Publikation 2008

Scott, JW., Brass, PH., Seckinger, D.:  
Colposcopy plus cytology  
Am J. Obstet. Gynecol.; 103, 925  
(1969)

Siebert, U., Muth, C., Sroczynski, G., Velasco-Garrido, M., Gerhardus, A., Gibis, B.:  
Dünnschichtpräparationen und computergestützte Untersuchungen von  
Zervixabstrichen – Medizinische Effektivität, gesundheitsökonomische Evaluation und  
systematische Entscheidungsanalyse.  
HTA Vol. 35, Asgard-Verlag, Sankt Augustin  
(2003)

Shier, MR.:  
The colposcopic unit.  
Obstet Gynecol Clin North Am; 20 (1), 47-67  
(1993)

Soost, HJ., Baur, S.:  
Histologie des Plattenepithelkarzinoms der Cervix uteri und seiner Vorstadien; in  
Soost, HJ. (Hrsg.)  
Gynäkologische Zytodiagnostik. Stuttgart, Thieme, pp. 209-216  
(1990)

Soost, HJ., Lange, HJ., Lehmacher, W., Ruffing-Kullmann, B.:  
The variation of cervical cytology-sensitivity, specificity and predictive value.  
Acta cytol; 35, 8-14  
(1991)

Stafl, A., Mattingly, RF.:  
Colposcopic diagnosis of cervical neoplasia.  
Obstet Gynecol.; 41, 168-176  
(1973)

Stafl, A.:  
Cervicography: a new method for cervical cancer detection.  
Am J Obstet Gynecol.; Vol. 139, No. 7, 815-25  
(1981)

Stafl, A., Wildbanks, GD.:  
An international terminology of colposcopy: report of nomenclature committee of the  
international federation of cervical pathology and colposcopy.  
Obstet Gynecol.; Vol. 77 No. 2, 313-14  
(1991)

Stafl, A., Wildbanks, GD.:  
International terminology of colposcopy. The cervix and the lower female genital tract.  
Obstet Gynecol.; 9, 91-103  
(1991)

Syrjänen, KJ.:

Human papillomavirus (HPV) lesions in association with cervical dysplasias and neoplasias.

Obstet Gynecol.; 62, 617-622  
(1983)

Szalmay, G.:

Kolposkopische Nomenklatur und Diagnose.

Gynäkologe; 14, 217-219  
(1981)

Szcepanik, E.:

Gynäkologische Krebsvorsorge: Vergleich von kolposkopischen und zytologischen Befunden.

Med. Trib.; 43, 89  
(1979)

Szcepanik, E., Helpap, B.:

Comparison of suspicious and positive colposcopic and histologic findings in the uterine cervix.

Acta. Cytol.; 27, 241-244  
(1983)

Tamiolakis, D., Kalloniatiou, M., Lambropoulou, M., Kambabieris, M., Tsopelas, A.:

Contribution of combined colposcopy and cytology in cervical pathology.

Arch Gynecol Obstet; 273(1), 39-42, 35  
(2005)

Ter Meulen, J., Eberhardt, HC., Luande, J., Mgya, HN., Change-Claude, J., Mtiro, H., Mhina, M., Kashaija, P., Ockert, S., Yu, X., Meinhardt, G., Gissmann, L., Pawlita, M.:  
Human papillomavirus (HPV) infection, HIV infection and cervical cancer in Tanzania, East Africa.

Int. J. Cancer; 51, 515-521  
(1992)

Townsend, DE., Richart, RM.:

Diagnostic errors in colposcopy.

Gynecol. Oncol.; 12, 295-264  
(1981)

Vandenvelde, C., Van Beers, D.:

High-Risk Genial Papillomaviruses and Degree of Dysplastic Changes in the Cervix: A prospective Study by Fast Multiplex Polymerase Chain Reaction in Belgium.

J Med Virol; 39, 273-277  
(1993)

Van Le, L., Broekhuizen, FF., Janzer Steele, R.:

Acetic acid visualization of the cervix to detect cervical dysplasia.

Obstet-Gynecol.; 81(2), 293-5  
(1993)

Väyrynen, M., Syrjänen, K., Castren, O., Saarikoski, S., Mäntyjärvi, R.  
Colposcopy in woman with papillomavirus lesions of the uterine cervix;  
Obstetrics and Gynecology ; 65, 409-415  
(1985)

Walker, J., Bloss, J.D., Liao, S.Y., Berman, M., Bergen, S., Wilczynski, S.P.:  
Human Papillomavirus Genotype as a Prognostic Indicator in Carcinoma of the Uterine  
Cervix.  
Obstet Gynecol; 74, 781-785  
(1989)

Walker, P., Dexeus, S., De Palo, G., Barrasso, R., Campion, M., Girardi, F., Jakob, C.,  
Roy, M., Nomenclature Committee of the International Federation for Cervical  
Pathology and Colposcopy:  
International terminology of colposcopy: an updated report from the International  
Federation for Cervical Pathology and Colposcopy.  
Obstet Gynecol; 101, 175-177  
(2003)

Walz, W.:  
Vergleichende Untersuchungen bei der Früherfassung des Zervixkarzinoms mittels  
Kolposkopie.  
Frauenarzt; 21, 302-208  
(1980)

Wespi, H.J.:  
Colposcopic – histologic correlations in the benign acanthotic nonglycogenated  
squamous epithelium of the uterine cervix.  
Colposcopy and Gynecologic Laser Surgery.; Vol. 2 Nr. 3, 147 – 158  
(1986)

Wetrich, D.W.:  
An analysis of the factors involved in the colposcopic evaluation of 2194 patients with  
abnormal Papanicolaou smears.  
Am. J. Obstet. Gynecol; 154, 1339-1349  
(1986)

Wilczynski, S.P., Walker, J., Liao, S.Y., Bergen, S., Berman, M.:  
Adenocarcinoma of the Cervix Associated with Human Papillomavirus.  
Cancer; 62, 1331-1336  
(1988)

Wright, V.C.:  
Understanding the colposcope.  
Obstet Gynecol Clin North Am.; Vol: 20, Nr. 1, 31-46  
(1993)

Wu, S., Meng, L., Wang, S., Ma D.:  
A comparison of four screening methods for cervical neoplasia.  
Int J Gynecol. Obstet.; 91(2), 189-193  
(2005)

Zahm, DM., Nindl, I., Greinke, C., Hoyer, H., Schneider, A.:  
Colposcopic appearance of cervical intraepithelial neoplasia is age dependent.  
Am J Obstet Gynecol.; 179, 1298-1304  
(1998)

Zur Hausen, H.:  
Papillomavirusinfektionen als Ursache des Gebärmutterhalskrebses  
Deutsches Ärzteblatt; 91, 1945-1948  
(1994)



## **Danksagung**

Herzlich danken möchte ich Herrn Professor Dr. med. A. Schneider M.P.H. für die Überlassung des Themas dieser Arbeit und für die sehr gute wissenschaftliche Betreuung sowie Herrn Professor Dr. med. B. Runnebaum, MBA für die freundliche Unterstützung bei der Beendigung der Promotionsarbeit.

Weiterhin gilt mein Dank Dr. med. B. Fechtel für die freundliche Anleitung in allen kolposkopischen und OÄ PD R. Kühne-Heid für die Hilfestellung in allen histologischen Fragen.

## Lebenslauf

### Persönliches

Markus Wagner  
geboren am 05.11.1971 in Gera  
wohnhaft: Camburger Str. 6, 07743 Jena, Tel.:03641/824788

### Schulbildung

1978-1988	Allgemeinbildende polytechnische Oberschule Bad Sulza
1988-1990	Erweiterte Oberschule „Geschwister Scholl“ Apolda
	Abitur mit der Gesamtnote „sehr gut“

### Zivildienst

Sept. 1990 - Aug. 1991	Zivildienst in der Chirurgie des Kreiskrankenhauses Apolda
------------------------	--

### Pflegepraktikum

Okt. 1991 - Juli 1992	Pflegepraktikum in der Kinderklinik der FSU Jena
-----------------------	--

### Hochschulstudium

Okt. 1992 - Juli 2000	Studium der Humanmedizin in Jena / Thüringen
-----------------------	--

- ✓ August 1994 Physikum
- ✓ März 1996 1.Staatsexamen
- ✓ März 1999 2.Staatsexamen
- ✓ Juli 2000 3.Staatsexamen

Neben dem Medizinstudium Englisch-Kurse für Stipendiaten an der FSU Jena, zur Finanzierung des Studiums Arbeit als nichtexaminierte Pflegekraft auf der Intensivstation der FSU Jena und Leistungssport Leichtathletik

### Famulaturen

1 März 1995	Rudolf-Elle-Krankenhaus in Eisenberg – Orthopädie -
2 September 1995	Robert-Koch-Krankenhaus in Apolda – Innere Medizin –
3 August 1996	FSU in Jena – Institut für Pathologie –
4 September 1996	Praxisfamulatur in Apolda – Allgemein- u. Arbeitsmedizin –

### **Praktisches Jahr**

Apr. 1999 – Aug. 1999	Beginn des praktischen Jahres in der Unfallchirurgie der FSU in Jena
Aug. 1999 – Dez. 1999	Anschluß des Wahlfaches Gynaekologie an der FSU Jena, wegen Promotion in diesem Fachgebiet
Dez. 1999 – März 2000	Abschluß des praktischen Jahres in der Inneren Medizin am Spital Frutigen, Schweiz, dort zusätzlicher Picketdienst in der Unfallchirurgie

### **Arzt im Praktikum**

Aug. 2000 – Sept. 2001	Unfallchirurgie der Thüringen-Klinik-Saalfeld „Georgius Agricola“
Okt. 2001 – Jan. 2002	Frauenheilkunde der FSU Jena, onkologisch / operative Abteilung

### **Assistenzarzt**

Juli 2002 – Dez. 2002	Orthopädie HELIOS-Klinikum Erfurt GmbH
März 2003 – Aug. 2004	Unfallchirurgie / Orthopädie Burgenlandklinikum Naumburg/Zeitz
Sept. 2004 – Sept. 2007	Orthopädie FSU Jena in Eisenberg

### **Facharzt**

Okt. 2007 – Apr. 2008	Facharzt für Orthopädie und Unfallchirurgie FSU Jena in Eisenberg
-----------------------	---

### **Außeruniversitäre Aktivitäten**

Tätigkeit als Gruppenleiter im Deutschen-Leichtathletik-Verband

### **Sonstiges**

EDV – Kenntnisse Umgang mit Word®, Excel®, SPSS®, Photo-Editor®, Power Point®

Fremdsprachen Englisch

### **Hobbies**

Triathlon, Wasserwandern, Skifahren, Theater, Konzerte

Jena, d. 01.04.2008

**Wertigkeit kolposkopisch definierter Muster und Zeichen  
in Frühformen invasiver Karzinome der Zervix uteri**

**Dissertation**

zur Erlangung des akademischen Grades doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät der  
Friedrich-Schiller-Universität Jena

von Markus Wagner  
geboren am 05.11.1971 in Gera

**Ehrenwörtliche Erklärung**

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsverordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,  
ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönliche Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,  
mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben: Prof. Dr. med. A. Schneider M.P.H., Herrn Professor Dr. med. B. Runnebaum, MBA, Dr. med. B. Fechtel, OÄ PD R. Kühne-Heid, die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der von mir vorgelegten Dissertation stehen, dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Jena, den 01.04.2008